

## Załącznik nr 1

Odpowiedź na pismo znak **OT.4231.72.2022.AS.4** w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych:

- Jemperli, dostarlimabum, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)” przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

### **I. Uwagi do całości analiz:**

1. Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Wnioskodawca jako komparator w APD oraz AKL wskazał najlepszą terapię standardową (BSC) rozumianą jako chemioterapia lub hormonoterapia paliatywna oraz odstąpienie od leczenia. Chemioterapia i hormonoterapia wg Wnioskodawcy opiera się na substancjach aktywnych (paklitaksel, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna, ifosfamid, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, tamoksifen) stosowanych w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce. [REDACTED]

Natomiast w ramach AE oraz BIA jako technologię alternatywną uwzględniono jedynie chemioterapię standardową, argumentując to brakiem danych pozwalających na ocenę efektów klinicznych hormonoterapii. Biorąc pod uwagę konieczność zachowania spójności między analizami w zakresie komparatora oraz fakt, że populacja docelowa obejmuje również pacjentki, u których aktualnie stosowaną w praktyce klinicznej oraz refundowaną technologią jest hormonoterapia, należy uwzględnić ją w oszacowaniach kosztowych analizy wpływu na budżet oraz analizy ekonomicznej. Proszę również o wyjaśnienie, dlaczego komparator łączony obejmuje zarówno chemioterapię lub hormonoterapię paliatywną oraz odstąpienie od leczenia. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego populacja docelowa obejmuje pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z progresją choroby o sprawności w stopniu 0-1 według klasyfikacji ECOG z m.in. adekwatną wydolnością narządową. Należy zauważyć, że hormonoterapia paliatywna czy odstąpienie od leczenia (rozumiane jako leczenie objawowe) z definicji należą do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) rozumianego jako brak aktywnego leczenia, natomiast chemioterapia w przeciwieństwie do wskazanych powyżej jest leczeniem aktywnym. Jeśli istnieją różnice pomiędzy populacjami pacjentek, u których można zastosować chemioterapię lub

*hormonoterapię paliatywną oraz odstępnie od leczenia, należy uwzględnić je na etapie wyboru komparatora, jednocześnie zachowując spójność pomiędzy wszystkimi analizami.*

### **Odpowiedź Wnioskodawcy**

W przedłożonej APD pierwotnie zdefiniowanym komparatorem jest BSC rozumiana jako chemioterapia standardowa, hormonoterapia oraz odstępnie od leczenia (tj. ograniczenie się wyłącznie do leczenia objawowego), traktowane jako koszyk dostępnych opcji postępowania u pacjentek z populacji docelowej tj. spełniających wszystkie kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego. Należy tutaj podkreślić, że wszystkie wymienione terapie, niezależnie od indywidualnych cech pacjentek (wyjściowe stadium FIGO, wystąpienie progresji choroby w trakcie lub po leczeniu związkami platyny, stan sprawności wg ECOG 0 lub 1), mają charakter wyłącznie paliatywny, w związku z czym ich łączna analiza wydaje się być uprawniona. Jednocześnie, w uzasadnieniu wyboru komparatora (APD rozdz. 7.3) wskazano, iż najczęściej stosowane postępowanie w Polsce w przedmiotowej populacji obejmuje ponowne podanie CTH, zaś hormonoterapia stosowana jest w ograniczonym zakresie. Można także przypuszczać, że wśród pacjentek kwalifikujących się do aktualnie dostępnych form terapii (CHT, hormonoterapia) tylko marginalny odsetek rezygnuje z tej formy leczenia i pozostaje objętych wyłącznie postępowaniem objawowym, [REDAKTOWANE]. Tym samym, na dalszych etapach analiz, ostatecznie odstąpiono od porównania z terapią objawową.

W przedłożonej analizie klinicznej, biorąc pod uwagę definicję oraz uzasadnienie wyboru komparatora przedstawione w APD, jako technologię alternatywną uwzględniono terapię BSC, to jest chemioterapię lub hormonoterapię paliatywną opierające się na substancjach: paklitaksel, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna, ifosfamid, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, tamoksifen. W konsekwencji w przeglądzie systematycznym badań klinicznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej poszukiwano badań, w których BSC zawierała schematy oparte na wymienionych wyżej substancjach. Pomimo szerokiego zakresu substancji uwzględnionych w przeglądzie, w ramach przeszukania odnaleziono jedynie badania kliniczne, w których pacjentki stosowały chemioterapię standardową. **Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność hormonoterapii u pacjentek z populacji docelowej.**

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na budżet, jako komparator dla dostarlimabu uwzględniono BSC zdefiniowane szeroko, zgodnie z analizą problemu decyzyjnego i analizą kliniczną. W zgodzie z odnalezionymi danymi klinicznymi (tylko dane dla CTH) do oszacowania kosztów w analizie CUA i BIA za reprezentanta BSC przyjęto chemioterapię standardową, odzwierciedlając w ten sposób koszty modelowanych efektów zdrowotnych (modelowanych również na podstawie danych dot. CTH). Podejście takie jest zbieżne zarówno z danymi uwzględnionymi w analizie klinicznej, jak i praktyką kliniczną w populacji docelowej w Polsce. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podsumowując, wybór komparatora w analizach jest spójny między poszczególnymi składowymi raportu HTA – w każdej z przedłożonych analiz komparatorem jest najlepsza terapia wspomagająca (BSC). Należy również podkreślić, że wszystkie składowe komparatora mają charakter paliatywny, co przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. W związku z tym charakterystyka składowych BSC nie implikuje różnic między populacjami pacjentek, u których można zastosować konkretne składowe komparatora łącznego, jakim jest z definicji terapia paliatywna.

2. *Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ukończenia analiz: sierpień 2022 r., natomiast data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: listopad 2022 r.), w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych w:*

*§ 4 ust. 1-3 Rozporządzenia,*

*§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia*

*§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.*

*Wyjaśnienie: Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.*

**Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Ostateczne zapisy projektu programu lekowego zostały ustalone po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu. Wszystkie analizy zostały dostosowane do aktualnych zapisów programu lekowego i przesłane w wersji 2.0. Należy jednocześnie podkreślić, że zmiany w zapisach programu lekowego nie wpłynęły na wyniki i wnioski przedłożonych uprzednio analiz farmakoekonomicznych.

**II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:**

3. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych Wales NHS 2019, Emons 2018, NCI 2022 oraz wytycznych refundacyjnych PBAC 2022. Dodatkowo proszę o uwzględnienie aktualnych wytycznych NCCN wersja 1.2023.*

*W ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet do oszacowania kosztów za mg dla przyjętych komparatorów wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku dane NFZ. W tym okresie dostępne były dane opublikowane do maja 2022 r. Z uwagi na powyższe proszę o wykorzystanie w oszacowaniach najbardziej aktualnych danych kosztowych (na stronie NFZ dostępne są zestawienia do października 2022 r.). Ponadto na dzień złożenia wniosku wykorzystano nieaktualne dane GUS za rok 2020 dotyczące śmiertelności z tablic trwania życia kobiet. W tym*

okresie dostępne były dane za rok 2021. Z uwagi na powyższe proszę o wykorzystanie w analizach najbardziej aktualnych danych.

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o dokumenty wytycznych opublikowane po 2020 roku, tj. wytyczne NCI 2023<sup>1</sup> oraz NCCN 2023<sup>2</sup> oraz wytycznych refundacyjnych PBAC 2022<sup>3</sup>. Pozostałe dokumenty uznano za nieaktualne, opublikowane przed datą rejestracji dostarlimabu, ponadto mają one charakter lokalny (Walia – Wales NHS 2019 i Niemcy – Emons 2018), stąd charakteryzują się mniejszym znaczeniem w stosunku do uwzględnionych dokumentów o charakterze międzynarodowym.

W ramach załączonych analiz: ekonomicznej oraz wpływu na budżet dokonano aktualizacji danych kosztowych – w szczególności kosztów leków zgodnie z komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w listopadzie 2022 r.<sup>4</sup>, aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r., jak również danych z przetargów. Ponadto koszty świadczeń zostały zaktualizowane zgodnie z najnowszymi Zarządzeniami Prezesa NFZ. Dokonano również aktualizacji śmiertelności populacji ogólnej kobiet na podstawie danych GUS za rok 2021<sup>5</sup>.

#### **III. W ramach analizy klinicznej (AKL):**

4. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia wyników dla analizy w podgrupach w zakresie ORR (str. 36-38 AKL) oraz jakości życia (str. 38-41 AKL).*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Analizę kliniczną uzupełniono o tabelaryczne zestawienie wyników w podgrupach przedstawionych w przedłożonym dokumencie w postaci wykresów. Również dane dotyczące jakości życia zostały uzupełnione o zestawienie tabelaryczne w zakresie w jakim pozwalał na to opis przedstawiony w publikacjach źródłowych. Należy dodać, że większość wyników dotyczących jakości życia została przedstawiona w publikacjach źródłowych w postaci wykresów. W analizie klinicznej odstąpiono od sczytywania danych z wykresów z uwagi na duże ryzyko wystąpienia błędu odczytu w takim podejściu,

---

<sup>1</sup> [https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq#\\_380\\_toc](https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq#_380_toc)

<sup>2</sup> [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)

<sup>3</sup> <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/dostarlimab-solution-concentrate-for-iv-infusion-500-mg-in-10-mL-Jemperli>

<sup>4</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralni/komunikat-dgl,8335.html>

<sup>5</sup> <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>

ponadto dane przedstawione na wykresach nie były wykorzystywane do dalszych obliczeń statystycznych (wyniki badania jednoramiennego przedstawiające odsetki pacjentów z poprawą / pogorszeniem w danej domenie odpowiedniego kwestionariusza lub zmiana wyniku w czasie).

#### **IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):**

5. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).  
Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazuje, że zestawienie wyników uzyskanych w badaniu GARNET z wynikami dla CTH z badania KEYNOTE-775 wskazuje na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC, co stanowi podstawę uzasadnienia dla przeprowadzonej analizy kosztów użyteczności. Należy zaznaczyć, że zestawienie wyników nie jest wystarczającym uzasadnieniem dla przeprowadzenia wybranej techniki analitycznej.

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W ramach analizy klinicznej odnaleziono 1 badanie jednoramienne dla dostarlimabu (GARNET) oraz 9 badań eksperymentalnych dla BSC (obejmującej standardową chemioterapię, CTH). Badanie GARNET to niezakończone, nierandomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy I oceniające DOS w monoterapii. Z uwagi na brak danych porównawczych oraz konstrukcję badania GARNET uniemożliwiającą porównanie w sposób pośredni dostarlimab z komparatorem, w analizie klinicznej ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w grupie leczonej dostarlimabem z danymi raportowanymi w badaniach dla BSC – porównanie bez dostosowania. Zestawienie wyników uzyskanych w badaniu GARNET z wynikami dla CTH z badania KEYNOTE-775 w tym przypadku stanowi jedyne wiarygodne porównanie efektywności DOS z BSC i jednoznacznie wskazuje na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się również wykonanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów, co zostało przeprowadzone w przedłożonej analizie dla dostarlimabu. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest jedynie w szczególnych przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie - należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów - dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej w analizie klinicznej wyższej skuteczności dostarlimabu w porównaniu z BSC, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną

przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia. Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

Uznanie, że zestawienie wyników nie jest wystarczającym uzasadnieniem dla przeprowadzenia wybranej techniki analitycznej, wiązałoby się z koniecznością przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów i równocześnie uznania równorzędności klinicznej DOS z BSC lub przeprowadzenia analizy konsekwencji kosztów. Przeprowadzenie analizy w formie CMA stoi to w sprzeczności z wynikami uzyskanymi w ramach analizy klinicznej, które wskazują na wyższość technologii ocenianej nad komparatorem, w szczególności:

- większy odsetek pacjentek leczonych dostarlimabem uzyskał obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu z BSC, wynosząc odpowiednio 45,5% vs 12,3%, w tym:
  - 16,1% vs 3,1% dla odpowiedzi całkowitej oraz
  - 29,4% vs 9,2% dla odpowiedzi częściowej;
- mediana PFS była niemal dwukrotnie dłuższa u pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z BSC i wynosiła odpowiednio 6,0 [4,1; 18,0] mies. dla dostarlimabu oraz 3,7 [3,1; 4,4] mies. dla BSC;
- u pacjentek leczonych dostarlimabem nie osiągnięto mediany OS, podczas gdy u chorych stosujących BSC mediana OS wyniosła 8,6 mies. Jednocześnie dolna granica przedziału ufności wyniku dla DOS (95% CI: [25,7; bd]) była wyższa niż górna granica przedziału ufności dla BSC (95% CI: [5,5; 12,9]), wskazując na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC pomimo braku dojrzałości danych.

W związku z powyższym przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności jest jedyną słuszną techniką analityczną dla porównania DOS z BSC.

Przeprowadzenie analizy w formie analizy kosztów konsekwencji przeprowadza się jedynie w przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności ani minimalizacji kosztów. Wytyczne precyzują, że analizę konsekwencji kosztów przeprowadza się w następujących przypadkach:

- braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY, LY lub inne

jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;

- gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

W analizowanym przypadku istnieją dane pozwalające na przeprowadzenie porównania (bez dostosowania). Pomimo ograniczeń tego porównania, uzyskane wyniki są wiarygodne i bez wątplenia wskazują na wyższość dostarlimabu nad BSC. Należy podkreślić, iż w analizowanym przypadku przeprowadzenie analizy kosztów-konsekwencji sprowadziłoby się do przeprowadzenia tych samych obliczeń i przedstawienia tych samych wyników, jakie prezentowane są w przedłożonej analizie (z wyłączeniem analizy inkrementalnej). Wytyczne AOTMiT jasno wskazują bowiem, iż nawet w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-konsekwencji należy dążyć do przedstawienia wyników QALY, LY i CUR, co zostało przeprowadzone w niniejszej analizie.

Kolejnym argumentem przemawiającym za przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnione w analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej badanie UK-RWE, w którym dobierano pacjentki odpowiadające swoją charakterystyką pacjentkom z badania GARNET (oceniającego efektywność dostarlimabu), co zmniejsza ewentualne ograniczenia porównania wynikające z heterogeniczności analizowanych badań. Również wyniki tego badania wskazują na wyższą skuteczność dostarlimabu względem BSC w analizowanej populacji pacjentek.

Finalnie, przyjęte postępowanie jest analogiczne do założeń w innych ocenionych przez AOTMiT analizach ekonomicznych:

- Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”<sup>6</sup>,
- Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucelum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”<sup>7</sup>.

W wymienionych opracowaniach również przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w sytuacji przeprowadzenia porównania bez dostosowania (zestawienie wyników) i podejście nie budziło zastrzeżeń AOTMiT (patrz rozdz. 5.3 oraz rozdz. 12 AWA).

6. *Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

---

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/333/AWA/333%20AWA%20OT.4331.53.2020%20Yescarta%20BIP.pdf)

<sup>7</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/237/AWA/2021.01.22\\_OT.4331.38.2020\\_Kymriah.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/AWA/2021.01.22_OT.4331.38.2020_Kymriah.pdf)

*Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętej liczby wizyt specjalistycznych u lekarza onkologa w ramach kosztów monitorowania pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia.*

*Ponadto roczny ryczałt dla diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego leczenia raka endometrium dostarlimabem przyjęto na podstawie wyceny diagnostyki dla programu lekowego B.116: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD - 10 C53)”, wskazując na podobieństwo omawianych programów lekowych w tym zakresie. Należy podkreślić, że program lekowy B.116 został wycofany z refundacji zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. Z uwagi na powyższe koszty diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego należy oszacować na podstawie alternatywnych dla powyższych danych. Uwaga odnosi się również do analizy wpływu na budżet.*

*Dodatkowo nie przedstawiono szczegółowych danych, na podstawie których dokonano dopasowania krzywych OS i PFS w ramach wariantu analizy wrażliwości. Niezbędne jest uzupełnienie materiałów w tym zakresie.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

W analizie ekonomicznej przyjęto, że pacjentki, u których nie wystąpiła progresja choroby oraz które aktualnie nie otrzymują żadnego aktywnego leczenia odbywają 1 wizytę u onkologa na miesiąc. Jest to założenie arbitralne ze względu na brak danych w tym zakresie. W odpowiedzi na powyższą uwagę, w zaktualizowanej analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości, w ramach której przyjęto, że pacjentki takie odbywają 1 wizytę u onkologa raz na 2 miesiące (scenariusz C\_M\_offT). Wyniki tego scenariusza wskazały [REDAKTOWANE]. Należy zauważyć, że koszty monitorowania pacjentki do progresji bez aktywnego leczenia stanowią [REDAKTOWANE].

Roczny ryczałt dla diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego leczenia raka endometrium dostarlimabem przyjęto na podstawie wyceny diagnostyki dla programu lekowego B.116: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD - 10 C53)”, ze względu na największe podobieństwo w zakresie wykonywanych badań diagnostycznych. Wydaje się, że pomimo wycofania programu lekowego, koszt jego diagnostyki najlepiej odzwierciedla przewidywane koszty monitorowania w ramach programu lekowego leczenia raka endometrium dostarlimabem. W celu uwzględnienia uwagi Agencji w tym zakresie, w ramach zaktualizowanych analiz przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości, w ramach której ryczałt roczny dla diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego leczenia raka endometrium dostarlimabem przyjęto na podstawie wyceny ryczałtu dla programu lekowego B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48). Ryczałt roczny dla diagnostyki w programie B.50 jest inny w pierwszym i kolejnych latach ze względu na zróżnicowanie testów diagnostycznych wykonywanych w pierwszym i kolejnych latach terapii; dodatkowo wycena dla I roku obejmuje również testy diagnostyczne wykonywane przy kwalifikacji do leczenia. Ze względu na brak możliwości rozróżnienia tych kosztów w modelu ekonomicznym dla dostarlimabu, w ramach scenariusza C\_DOS\_M, koszt monitorowania leczenia dostarlimabem przyjęto konserwatywnie na podstawie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia*



chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii), niezależnie od roku terapii dostarlimabem.

W ramach złożonej analizy ekonomicznej przedstawiono sposób dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera, zarówno w analizie podstawowej, jak i w ramach rozważanych analiz wrażliwości. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 3.2 złożonej analizy oraz dodatkowo w aneksie w rozdziale A.3, gdzie przedstawiono metodykę dopasowania krzywych parametrycznych do danych dotyczących efektywności BSC z badania KEYNOTE-775.

*7. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Wykorzystane w modelu ekonomicznym dane dotyczące bezpieczeństwa dostarlimabu pochodzą z drugiej analizy śródkresowej badania GARNET dla daty odcięcia danych 1 marca 2020 r. (mediana okresu obserwacji: 16,3 miesięcy). Na dzień złożenia wniosku dostępne były bardziej aktualne dane pochodzące z trzeciej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 1 listopada 2021 r. (mediana okresu obserwacji: 27,6 miesięcy), przedstawione w analizie klinicznej. Należy je uwzględnić w oszacowaniach.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

W ramach załączonej do niniejszego pisma analizy ekonomicznej zaktualizowano dane o efektywności dostarlimabu z wykorzystaniem najbardziej aktualnych danych pochodzących z trzeciej analizy śródkresowej badania GARNET dla daty odcięcia 1 listopada 2021 roku, uwzględniającej 153 pacjentki (mediana okresu obserwacji: 27,6 miesięcy). Zgodnie z tymi danymi zostały zaktualizowane wszystkie krzywe dla efektywności, dane dotyczące bezpieczeństwa dostarlimabu, charakterystyk początkowych pacjentek oraz użyteczności.

Należy podkreślić, że w ramach opracowania pierwotnego nie był dostępny model globalny z uwzględnionymi danymi z trzeciej analizy śródkresowej. W ramach analizy pierwotnej przeprowadzono w związku z tym porównanie danych z drugiej i trzeciej analizy śródkresowej (rozdz. 6.3 analizy ekonomicznej), które wskazało na zbieżność danych z obu punktów odcięcia i ewentualne niedoszacowanie efektów zdrowotnych dla dostarlimabu. Wyniki przeprowadzonej aktualizacji wyników analizy wskazują na poprawność wniosków wynikających z porównania danych. Wyniki trzeciej analizy śródkresowej wzmocniają wcześniej przedstawione wnioskowanie nt. wykazanej skuteczności i opłacalności dostarlimabu.

*8. Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt. 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt. 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*



Schemat	Rozkład terapii w ramach BSC	Koszt leków na cykl (21 dni)	Koszt podania na cykl (21 dni)	Łączny koszt terapii

Uwzględniając koszt BSC na poziomie kosztu paklitakselu uzyskano poniższe ceny progowe za opakowanie preparatu Jemperli® przy zrównaniu wartości CUR i CER dla dostarlimabu i BSC.

Kategoria	DOS	BSC ( )
CUR [zł / QALY]		
CER [zł / LYG]		
Cena progowa względem CUR <sup>a</sup>		
Cena progowa względem CER <sup>a</sup>		
CUR [zł / QALY]		
CER [zł / LYG]		
Cena progowa względem CUR <sup>a</sup>		
Cena progowa względem CER <sup>a</sup>		

a) ceny zbytu netto

9. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do leczenia dostarlimabem kwalifikowane będą pacjentki z rozpoznaną obecnością dMMR/MSI-H. Aktualnie badania takie u pacjentek z rakiem endometrium nie są finansowane ze środków publicznych. Wnioskodawca wskazał, iż w ramach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H przyjęto jako średnią cenę diagnostyki w laboratoriach prywatnych równą 543,33 PLN.

Należy jednak wskazać, że istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego w onkologii ginekologicznej zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ. Dostępne są świadczenia dotyczące badań genetycznych wykonywanych w chorobach nowotworowych tj. podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach analizy należy uwzględnić wariant z wyceną kosztów genetycznych badań diagnostycznych zgodnie z aktualnym Zarządzeniem Prezesa NFZ dot. określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Uwaga odnosi się również do analizy wpływu na budżet.

### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Jako że badanie w kierunku dMMR/MSI-H nie jest aktualnie finansowane ze środków publicznych, w analizie podstawowej wycenę badania oparto na danych z rynku prywatnego. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w tym zakresie, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której koszt testowania dMMR/MSI-H przyjęto na podstawie taryfikatora NFZ, biorąc pod uwagę wymienione świadczenia w zakresie badań genetycznych. Dane zastosowane w obliczeniach przedstawiono w rozdziale 3.6.3 analizy ekonomicznej.

### **V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):**

10. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

*Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości testowano parametr dotyczący odsetka pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H. Wartości testowane w ramach analizy wrażliwości zostały przyjęte arbitralnie. Zasadnym byłoby przetestowanie tego parametru na podstawie alternatywnego źródła informacji, a w razie jego braku szersze przeanalizowanie problemu dostępności tych badań.*

### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Obecnie wybór schematu leczenia BSC w terapii raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H u pacjentki, dlatego badania diagnostyczne w tym kierunku są wykonywane w Polsce [REDACTED].  
[REDACTED]. Należy oczekiwać, że w przypadku refundacji dostarlimabu, dla którego jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego jest obecność dMMR/MSI-H, częstość wykonywania badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H wzrośnie. Nie odnaleziono danych pozwalających przewidzieć, jak bardzo poziom testowania dMMR/MSI-H wzrośnie w kolejnych latach refundacji dostarlimabu w porównaniu z aktualnym poziomem testowania. Ze względu na aktualny brak konieczności wykonywania tego badania wśród pacjentek z rakiem endometrium w Polsce, brak jest również jakichkolwiek polskich danych pozwalających określić przewidywaną częstość tych badań. Ze względu na różnice w zakresie stosowanej praktyki klinicznej oraz realiów systemowych w innych krajach, zastosowanie danych z innych krajów byłoby niewiarygodne i nieadekwatne, nie poszukiwano zatem zagranicznych danych dotyczących częstości wykonywania badań w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium. W ramach złożonej analizy wpływu na budżet odsetek pacjentek z populacji docelowej, u których będzie wykonywane badanie diagnostyczne w kierunku obecności dMMR/MSI-H w I roku refundacji dostarlimabu został określony [REDACTED].  
[REDACTED]  
[REDACTED]

---

<sup>8</sup> <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zestawienie-dotyczace-badan-molekularnych-w-nowotworach>

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR] W rzeczywistości odsetek pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H może być odmienny od przyjętego w analizie, dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie pomniejszając / powiększając wartości przyjęte w ramach analizy podstawowej o 20%. Brak jest innych danych, na podstawie których możliwe by było przeprowadzenie wiarygodnej analizy wrażliwości.

11. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy przyjęto, iż refundacja technologii wnioskowanej rozpocznie się od stycznia 2023 r., natomiast biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych dla produktów leczniczych oraz datę złożenia wniosku należałoby założyć, iż lek Jemperli, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem nie wcześniej niż po roku od złożenia wniosku. Dlatego zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego analizy rozpoczynającego się w późniejszym terminie i w związku z tym uwzględnienie późniejszej prognozy oszacowań liczby nowych pacjentek z rakiem endometrium na podstawie danych KRN.

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

W odpowiedzi na powyższą uwagę, analiza wpływu na budżet została uzupełniona o wariant H analizy wrażliwości, w ramach którego horyzont czasowy analizy został przesunięty na lata 2024–2025, a przewidywana refundacja dostarlimabu w scenariuszu nowym rozpocznie się 1 stycznia 2024 roku. Zmiana horyzontu czasowego nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

12. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca przyjął, że populacja rejestracyjna dostarlimabu jest tożsama z populacją docelową BIA. Należy jednak podkreślić, że populacja docelowa jest zawężona kryteriami proponowanego programu lekowego, w związku z tym należy przedstawić dane dotyczące całej populacji określonej w ChPL.

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Populacja rejestracyjna dostarlimabu obejmuje, zgodnie z ChPL, dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Kryteria włączenia pacjentek do programu lekowego, oprócz kryteriów zgodnych ze wskazaniem rejestracyjnym, zawierają doprecyzowanie stanu klinicznego pacjentek, w następujących punktach:

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Intencją doszczegółowienia kryteriów włączenia do programu lekowego nie było zawężenie populacji względem rejestracji, a jedynie ustalenie stanu klinicznego pacjentki pozwalającego na zastosowanie jakiegokolwiek aktywnej terapii. Wymienione kryteria kwalifikacji wynikają ze szczegółowych zapisów ChPL oraz polskiej i międzynarodowej praktyki postępowania z pacjentami w chorobach onkologicznych. Niespełnienie szczegółowych kryteriów wymienionych w programie lekowym stanowi podstawę do wykluczenia pacjentki z terapii nowotworowych i nie stanowi zawężenia względem wskazań rejestracyjnych – również ChPL zastrzega, że istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek czy z zaburzeniami czynności wątroby. ChPL precyzuje również, że z udziału w badaniu GARNET wykluczono pacjentów spełniających następujące kryteria: ocena stanu sprawności w skali ECOG  $\geq 2$ ; niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; inne nowotwory złośliwe w okresie ostatnich 2 lat; niedobór odporności lub stosowanie leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 7 dni; aktywne zakażenie HIV, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnego w okresie ostatnich 2 lat, z wyłączeniem hormonalnego leczenia zastępczego; choroba śródmiąższowa płuc w wywiadzie; otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 14 dni. W ChPL wskazano również, że kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia dostarlimabem i do upływu 4 miesięcy po przyjęciu jego ostatniej dawki.

W praktyce klinicznej brane są pod uwagę nie tylko ogólne zapisy wskazania rejestracyjnego, lecz również szczegółowa treść ChPL, która doprecyzowuje specjalne grupy pacjentów, u których leczenie nie powinno być stosowane (pomimo teoretycznego spełnienia wskazań rejestracyjnych). W konsekwencji w analizowanym przypadku należy uznać, iż wskazanie wnioskowane jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Należy podkreślić, że w oszacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono kluczowe charakterystyki pacjentek z populacji docelowej (zaawansowany/nawrotowy rak endometrium z dMMR/MSI-H, progresja w trakcie/po zakończeniu leczenia zawierającego platynę), bez uwzględnienia kryteriów szczegółowych, które nie powinny mieć znaczącego wpływu na wynik przeprowadzonych oszacowań.

*13. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza*

wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przy szacowaniu liczby pacjentek w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) oraz we wcześniejszych stadiach (FIGO I-II) wnioskodawca uznał, że dostępne dane literaturowe z publikacji Więckowska 2015 i Chmyłko 2010 prezentują dane sprzed 10-20 lat, dlatego istnieje ryzyko, iż nie są one aktualne, [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei przy szacowaniu częstości występowania nawrotów stwierdzono, iż dane z najnowszej publikacji Michalak 2020 znacznie odbiegają od wyników pozostałych odnalezionych badań, [REDACTED], stąd ostatecznie liczba chorych pacjentek, u których wystąpił nawrót, [REDACTED]

[REDACTED] natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości wskazane w starszych publikacjach. Proszę o przetestowanie w ramach analizy wrażliwości także częstości występowania nawrotów na podstawie danych z najnowszej publikacji Michalak 2020, jako założenia najbardziej konserwatywnego. W przypadku odrzucenia danych z powyższej publikacji, proszę o podanie szczegółowego uzasadnienia.

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Dane z publikacji Michalak 2020 (opisujące wyniki retrospektywnego badania dotyczącego pacjentek leczonych w latach 2010-2012 obserwowanych przez 5 lat od rozpoczęcia leczenia) znacznie odbiegają od wyników pozostałych odnalezionych badań. Poniżej przedstawiono dane z badania Michalak 2020 na tle danych z innych odnalezionych publikacji.

Publikacja	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót	
	FIGO I	FIGO II
Ozgul 2018 <sup>9</sup>	-	12%
Chmyłko 2010 <sup>10</sup>	6%	22%
Gottwald 2010 <sup>11</sup>	6%	28%
Michalak 2020 <sup>12</sup>	21%	42%
Serkies 2013 <sup>13</sup>	6%	13%

Przeprowadzone zestawienie wskazuje, że dane z badania Michalak 2020 dla pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I jest ponad trzykrotnie wyższy niż w pozostałych doniesieniach (przy znacznej spójności wartości z pozostałych publikacji), zaś dla pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO II jest od 1,5 do 3,5 razy większe. Autorzy publikacji również wskazują na rozbieżności w uzyskanym wyniku

<sup>9</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930810/>

<sup>10</sup> <https://pbc.gda.pl/Content/27093/doktorat%20ABACJEW-CHMY%C5%81KO%20Anna.pdf>

<sup>11</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22427770/>

<sup>12</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039461/>

<sup>13</sup> [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/view/35340](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/35340)

dotyczącym częstości nawrotów, nie odnosząc się jednak do ewentualnych przyczyn zaistniałych rozbieżności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W konsekwencji przeprowadzonej analizy wartości z badania Michalak 2020 uznano za niereprezentatywne wartości skrajne. W takim przypadku nie uwzględniono ich w dalszej analizie, zaś przeprowadzone oszacowania, zarówno w ramach analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości, przeprowadzono na podstawie alternatywnych wartości. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szereg obliczeń przy uwzględnieniu różnych danych wejściowych, w tym zmienności danych w zakresie częstości występowania nawrotów, testując niepewność wielu parametrów wpływających na finalne wartości liczby pacjentek z populacji docelowej. Przeprowadzona analiza wrażliwości w adekwatny sposób adresuje niepewności związane z danymi wejściowymi uwzględnionymi w analizie.

Należy podkreślić, że analiza wrażliwości ma na celu testowanie wariantów skrajnych, które jednakowoż w swej istocie powinny być scenariuszami możliwymi do zaistnienia. Przeprowadzanie analizy wrażliwości przy uwzględnieniu wartości skrajnych (lecz nieprawdopodobnych) prowadziło do uzyskania bardzo szerokich i w konsekwencji nieinformacyjnych zakresów zmienności wyników analizy, prowadząc do niemożności wyciągnięcia wniosków z tak przeprowadzonej analizy wrażliwości.

#### **VI. Wskazanie źródeł danych:**

*14. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródła, którego nie można zweryfikować, stanowiącego materiał dostarczony przez Wnioskodawcę:*

- Single technology appraisal. Dostarlimab for previously treated advanced and recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802] – dokument niezaczerniony otrzymany od wnioskodawcy, w którym przedstawiono wyniki badania UK RWE oraz porównanie DOS vs BSC.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Wymienione źródło bibliograficzne stanowi dokument przedstawiający analizę przeprowadzoną na potrzebę oceny dostarlimabu przez brytyjską agencją NICE. Dokument, który został opublikowany na stronie internetowej NICE posiada zaczerpnięte fragmenty, stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa, obejmujące dane, które nie zostały dotąd opublikowane. W złożonej analizie klinicznej korzystano z



fragmentów niezaczernionego dokumentu otrzymanego bezpośrednio od Wnioskodawcy. W celu możliwości zweryfikowania wyników analizy klinicznej przez analityków AOTMiT w materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę przesłano dokument zawierający niezaczernione fragmenty analizy NICE, z których korzystano podczas opracowywania wyników analizy klinicznej. Zaczerniony dokument, który został opublikowany na oficjalnej stronie NICE można znaleźć pod linkiem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/evidence/committee-papers-pdf-11010121309>.

*Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego progu opłacalności oraz aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

W ramach załączonych analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet dokonano aktualizacji danych kosztowych – w szczególności kosztów leków zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Ponadto analiza ekonomiczna została zaktualizowana o nowy próg opłacalności, tj. 175 926 zł/QALY.

*Dodatkowo w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwie publikacje dotyczące dostarlimabu opublikowane po dacie złożenia wniosku: Mathews 2022 oraz Dioun 2023. Proszę o uwzględnienie ww. publikacji w analizach.*

#### **Odpowiedź Wnioskodawcy:**

Analiza kliniczna została uzupełniona o wyniki opracowania Mathews 2022. Przeprowadzono ponadto uzupełniające przeszukanie aktualizacyjne analizy klinicznej (po dacie złożenia wniosku o refundację), w wyniku którego, oprócz wymienionej pracy Mathews 2022, zidentyfikowano 9 dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, tj.: Kristeleit 2022<sup>14</sup>, Berton 2022<sup>15</sup>, Oaknin 2022b<sup>16</sup>, Oaknin 2022c<sup>17</sup>, Makker 2022b<sup>18</sup>, Makker 2022c<sup>19</sup>, Lorusso 2022<sup>20</sup>, Tronconi 2022<sup>21</sup>, Kok 2022<sup>22</sup>. Analiza kliniczna została uzupełniona o wyniki wymienionych publikacji.

---

<sup>14</sup> <https://ijgc.bmj.com/content/early/2022/08/16/ijgc-2022-003492>

<sup>15</sup> [https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/32/Suppl\\_2/A204.2.full.pdf](https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/32/Suppl_2/A204.2.full.pdf)

<sup>16</sup> [https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl\\_3/A43.1](https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl_3/A43.1)

<sup>17</sup> [https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl\\_2/A141.2](https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl_2/A141.2)

<sup>18</sup> [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)02504-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)02504-2/fulltext)

<sup>19</sup> [https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl\\_3/A11](https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl_3/A11)

<sup>20</sup> [https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl\\_2/A102.1](https://ijgc.bmj.com/content/32/Suppl_2/A102.1)

<sup>21</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36257537/>

<sup>22</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410086/>

W publikacji Dioun 2023<sup>23</sup> opisane zostały wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej, w której porównano stosowanie dostarlimabu z pembrolizumabem i pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Analizę ekonomiczną uzupełniono o wyniki cytowanej publikacji (patrz rozdz. 6.2 oraz rozdz. A2). Ze względu na brak finansowania pembrolizumabu i pegylowanej doksorubicyny liposomalnej wyniki dla tych interwencji nie są reprezentatywne w warunkach polskich.

---

<sup>23</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36330672/>