



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 46/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Jemperli (dostarlimabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:

- obniżenie ceny leku do poziomu efektywności kosztowej w dziesięcioletnim horyzoncie czasowym,*
- ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji, Rada proponuje wprowadzenie ograniczenia finansowania terapii do liczby pacjentów zawartej w analizie podstawowej Wnioskodawcy.*

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak endometrium (trzonu macicy), jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyścielającej jamę macicy. Z uwagi na wczesną symptomatologię wykrywany jest stosunkowo wcześnie, co powoduje, że przeżycie 5-letnie może osiągnąć 80-90% chorych. W postaciach zaawansowanych rokowanie jest poważniejsze, szanse na wyleczenie osiąga 30–50% chorych. Wiarygodną ocenę rokowania i ocenę odpowiedzi na leczenie umożliwia molekularna klasyfikacja raków trzonu macicy wprowadzona w 2013r. Wyróżnia ona 4 podtypy raka endometrium: POLE, MMRd/MSI-H, TP53-mutated i TP53wt-NSMP, różniące się profilem mutacji, immunogennością i prognozą.

Problem decyzyjny dotyczy oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Jemperli (dostarlimab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z DMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego

platynę. Jako komparator wskazano najlepszą terapię standardową (BSC), tj. chemioterapię (CTH) lub hormonoterapię (HTH) paliatywną.

Dla ocenianego leku zaproponowano RSS.

Terapia lekiem Jemperli była przedmiotem oceny Agencji w 2022r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI1). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022r. lek Jemperli został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B) w tym wskazaniu.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono jedno prospektywne, jednoramienne badanie I fazy GARNET dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. W analizie klinicznej uwzględniono populację A1 zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj.: obejmującą pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR/MSI-H). Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania dostarlimabu z obranymi komparatorami, zestawiono wyniki uzyskane w grupie leczonej dostarlimabem w badaniu GARNET z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-775 dla komparatora (chemioterapii: doksorubicyna /paklitaksel). Porównano także wyniki badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison), na podstawie danych z badania GARNET i UK RWE.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) była dłuższa u pacjentek leczonych dostarlimabem (DOS) (6,0 m-cy) niż wśród pacjentek przyjmujących BSC (3,7 mies.). Mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentek leczonych DOS nie została osiągnięta, natomiast pacjentek przyjmujących BSC wyniosła 8,6 mies. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 45,5% pacjentek leczonych DOS. Ogólną odpowiedź u pacjentek przyjmujących CTH stwierdzono u 12,3% chorych. W grupie pacjentek leczonych DOS odnotowywano wyższe wskaźniki odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i trwania choroby (DCR).

W analizie jakości życia pacjentek przyjmujących DOS odnotowano nieistotną klinicznie poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. cyklu leczenia i od 4. cyklu leczenia. Odnotowano też poprawę w zakresie objawów bólowych i zmęczenia. W zakresie poszczególnych objawów wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia. Pogorszenie w zakresie objawów

odnotowano u 25% pacjentek. W grupie leczonej BSC w badaniu KEYNOTE-775 ogólny status zdrowia oraz funkcjonowanie fizyczne uległo pogorszeniu względem stanu wyjściowego.

Zgodnie z wynikami dodatkowo włączonego do analizy badania Mathews 2022, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą IPTW zastosowanie DOS w porównaniu z doksorubicyną (DOX) wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu, dłuższym przeżyciem wolnym od progresji i dłuższym czasem utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskało więcej pacjentek leczonych DOS w porównaniu z DOX.

Wśród ograniczeń analizy klinicznej wskazuje się: i) heterogeniczność dowodów naukowych; ii) w badaniu UK RWE nie oceniano przeżycia wolnego od progresji (PFS), lecz czas do następnej terapii. Nie przeprowadzono zatem analizy statystycznej, a wyniki przedstawiono w sposób opisowy z wykorzystaniem ważonych indywidualnych danych pacjentów z badania GARNET (po dopasowaniu z populacją RWE) i danych uzyskanych w badaniu UK RWE iii) brak randomizacji, mała liczebność próby, krótki okres obserwacji badania GARNET.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie badań GARNET i KEYNOTE-775 wykazało, że zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano ogółem u 99,3% pacjentów przyjmujących DOS, a w stopniu ≥ 3 u 56,9%. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły ogółem u 70,6% pacjentek, w stopniu ≥ 3 – 17,6%. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano ogółem u 34,1% pacjentek natomiast TEAE prowadzące do przerwania terapii u 11,6% pacjentek. W dodatkowo włączonym do analizy klinicznej badaniu Mathews 2022, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą IPTW, wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie AE w stopniu ≥ 3 wśród pacjentek przyjmujących dostarlimab, w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi doksorubicynę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DOS a DOX w zakresie ciężkich AE oraz AE prowadzących do przerwania terapii.

Uwagę zwraca jednak znaczna heterogeniczność badania głównego GARNET oraz badań włączonych po stronie komparatora.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Pozytywne rekomendacje kliniczne: PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM_GEICO 2022, ESMO 2022.

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują dwie pozytywne warunkowe (NICE 2022 i SMC 2022) i cztery negatywne (CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021, G-BA 2021).

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Jako komparator przyjęto stosowanie najlepszej terapii standardowej (BSC), w składzie której uwzględniono paklitaksel, doksorubicynę, karboplatynę + paklitaksel, karboplatynę, karboplatynę+gemcytabinę, cisplatynę, karboplatynę + doksorubicynę oraz cisplatynę+doksorubicynę. Zastosowanie dostarlimabu w miejsce BSC w 40-letnim horyzoncie czasowym jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR w wariacie z RSS wyniosłaby poniżej progu opłacalności, natomiast w wariacie bez RSS osiągnęłaby wartość powyżej progu opłacalności.

Analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający skrócenie horyzontu z 40 do 10 lat (wzrost ICUR o ok. 20% zarówno w wariacie z, jak i bez RSS). Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii w wariacie z RSS wynosi ok. 74%, natomiast w wariacie bez RSS - 0%.

Lek jest finansowany w jedenastu krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Wątpliwości budzą przyjęte w analizie: 40-letni horyzont czasowy oraz wartości użyteczności stanu zdrowia, co implikuje potencjalnie wzrost wartości ICUR powyżej progu opłacalności.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że po objęciu refundacją leku Jemperli w pierwszym roku refundacji koszty wzrosną o [REDACTED], natomiast w drugim roku refundacji o [REDACTED]

Głównym ograniczeniem jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji, zarówno w odniesieniu do liczebności pacjentek rekrutowanych do programu, jak i odsetka chorych, u których wykonywana byłaby diagnostyka na obecność dMMR/MSI-H. Przyjmując oszacowanie populacji przez ekspertów polskich, a także estymowane koszty screeningu genetycznego wzrost wydatków płatnika publicznego może być kilkukrotnie wyższy w pierwszym oraz drugim roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba medyczna.*
- Rekomendacje PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM_GEICO 2022, ESMO 2022.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej

nr: OT.4231.72.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)«”; data ukończenia 13.04.2023.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.