



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumab)
we wskazaniu:**

**PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA
ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.32.2024

Data ukończenia: 27.06.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMWSG	All Wales Medicines Strategy Group
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BGCS	British Gynaecological Cancer Society
BOR	najlepsza, uzyskana w badaniu, odpowiedź na leczenie (ang. best overall response)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CZN	cena zbytu netto
DCR/CBR	kontrola choroby/korzyść kliniczna (ang. disease control rate/clinical benefit rate)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dMMR	zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA (ang. deficiencies in DNA mismatch repair)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
DOS	dostarlimab
EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique)
GEICO	Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)

MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PEMBRO	pembrolizumab
PFS	przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PROs	punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. patient-reported outcome)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
StD	choroba stabilna (ang. stable disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48

4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
10.	Kluczowe informacje i wnioski	74
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
12.	Źródła.....	78
13.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.382.2024.16.MKO
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 16.04.2024 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
- Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.04.2024 r., znak PLR.4500.382.2024.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 16.04.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml
GTIN: 05901549325126;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.05.2024 r., znak OT.423.1.32.2024.4.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.06.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED], Kraków 2024;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED], Kraków 2024;
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED] Kraków 2024;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED] Kraków 2024;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02 leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	pembrolizumabum
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów z rakiem endometrium
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geqIIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2) niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; 3) wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 7) wiek 18 lat i powyżej; 8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 11) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 13) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Dawkowanie	Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;

	<p>2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni;</p> <p>3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</p> <p>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ</p>

Źródło: ChPL Keytruda, projekt programu lekowego wnioskodawcy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. (rozszerzenie rejestracji o raka endometrium: 25 kwietnia 2022 r.)</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r., EMA</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • czerniaka, • niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), • klasycznych chłoniaków Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma), • raków urotelialnych, • raków płaskonabłonkowych głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), • raków nerkowokomórkowych (ang. RCC, renal cell carcinoma), • <u>nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient),</u> • raków przełyku, • potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer), • <u>raka endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma),</u> • raka szyjki macicy, • gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiotowa ocena dotyczy dodania pembrolizumabu (lek Keytruda) do aktualnie funkcjonującego PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, w którym refundowany jest dostarlimab (lek Jemperli), substancja będąca przedmiotem oceny AOTMiT w 2022/2023 roku.

Oceny pembrolizumabu, dotyczące innych wskazań:

1. W ramach AWA (w ramach PL):

- „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”,
- „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”,
- „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10: C34)”,
- „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”,
- „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”,
- „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”,
- „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami,
- „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu,
- "Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64)" .

2. W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) ,
- nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9),
- rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9),
- wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41),
- rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9),
- rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia,
- pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7),
- gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia,
- rak trzustki (ICD-10: C25.9),
- rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby,
- oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83),
- rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny,
- mięsak wątroby (ICD10: C49),
- rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1143.0 pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie terapii do istniejącego programu lekowego B.148, w ramach leczenia dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii PEMBRO, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy to spełnienia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki):

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej (najlepiej rokujący);
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej;
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący).

Źródło: Opracowanie analityczne AOTMiT nr: WS.4220.3.2021, Data ukończenia: 14 lipca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/047/RPT/WS%204220%203%202021%20RAPORT_model_prewencji_now_dziedzicznych_REOPTR.pdf

Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)

KLASA	INTERPRETACJA
I	Rak ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Rak zaawansowany miejscowo: naciekanie przyległych struktur do macicy (T3) lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki (T3A)
IIIB	Rak nacieka pochwę i/lub przymacicza i/lub narządy miednicy: jelito, pęcherz moczowy bez zajęcia śluzówki (T3B)
IIIC	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4) i/lub przerzuty odległe (M1) i/lub zajęcie poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)
IVA	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4)
IVB	Przerzuty odległe / poza miednicę / M1 i/lub do poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)

Źródło: PTGO 2023

Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami raka trzonu macicy są nietypowe krwawienia z pochwy. Częste objawy, początkowo niewielkie, z tendencją do nasilania się, to:

- nietypowe plamienia lub upływy;
- ból lub trudności podczas oddawania moczu;
- ból podczas współżycia płciowego;
- ból w podbrzuszu.

Mając powyższe na uwadze, zaleca się regularne uczestnictwo w badaniach cytologicznych (co najmniej raz na trzy lata). Badanie to pozwala rozpoznać przede wszystkim stany przednowotworowe, które mogą prowadzić do raka, natomiast obecnie najlepszą metodą wykrywania wczesnych postaci raka i zmian przedrakowych stanowi test HRHPV¹.

Etiologia

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka błony śluzowej trzonu macicy należą:

- otyłość i nadwaga (często jako komponenty zespołu metabolicznego);
- nierództwo;
- niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników);
- cukrzyca;
- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania;
- późna menopauza;
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej;
- nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym;
- nadmierny rozrost endometrium (hiperplazja);

¹ wykrywanie DNA 12 typów wysokonkogennych wirusa HPV

- przebyta radioterapia okolicy miednicy;
- występowanie w rodzinie dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (zespół Lyncha).

Warto dodać, że u wielu kobiet, które chorują na raka trzonu macicy, nie występuje żaden z czynników ryzyka, a spora liczba kobiet, u których występują czynniki ryzyka nie zachoruje.

Istnieją również czynniki, które mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka endometrium, takie jak:

- wczesna menopauza i późna menarche;
- wcześniejsze ciąże;
- aktywność fizyczna;
- właściwa dieta z dużą ilością owoców i warzyw;
- przyjmowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, ang. lymphovascular space invasion). Wyniki leczenia pacjentek z rakiem endometrium są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometrioidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania. Chore z rozpoznanym typem I nowotworu mają lepsze rokowanie. Ważne jest też zróżnicowanie nowotworu: bardziej zróżnicowane lepiej rokuje. Podobnie jest ze stanem receptorowym raka endometrium: obecność receptorów, zarówno estrogenu, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

U zdecydowanej większości pacjentek choroba rozpoznawana jest we wczesnym stadium, które związane jest z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym. Jednak w przypadku choroby zaawansowanej 5-letnie przeżycie ogólne wynosi tylko odpowiednio 17% i 15% dla stadium IVA i IVB (Green 2020). Skuteczność schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu II linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium jest niska, ze wskaźnikami odpowiedzi na leczenie wynoszącymi od 7% do 14%, a medianą całkowitego przeżycia nie przekraczającą 12 miesięcy (Dizon 2009, Fracasso 2006, Garcia 2008, Miller 2002, Muggia 2002).

Rokowanie w przypadku raka endometrium MSI-H/dMMR określa się zwykle jako pośrednie na tle innych podtypów molekularnych tego nowotworu, pomiędzy nowotworami POLE mut (rokowanie korzystne) i nowotworami p53abn (rokowanie niekorzystne). Wykazano również, że przeżycie całkowite wśród chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium MSI-H/dMMR otrzymujących w I linii leczenia CTH opartą na związkach platyny jest znamienne krótsze niż pacjentek bez tych cech (Tuninetti 2023). Stwierdzenie cech MSI-H/dMMR może być związane również z predyspozycją genetyczną do wystąpienia innych nowotworów (NCCN 1.2024). Dziedziczny rak endometrium MSI-H rozwija się w wyniku mutacji linii zarodkowych, co skutkuje również ryzykiem wystąpienia zespołu Lyncha, a zwiększone ryzyko sporadycznego raka endometrium MSI-H jest spowodowane mutacjami linii somatycznej lub nieprawidłowościami w metylacji (Hashmi 2019). Z tego względu pacjentki z obecnością MSI-H/dMMR wynikającą z mutacji zarodkowych powinny być dodatkowo konsultowane w kierunku zespołu Lyncha (NCCN 1.2024). W przypadku guzów MSI-H odnotowuje się zwiększoną ekspresję receptor PD-1 oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających, dlatego status MSI-H/dMMR stanowi biomarker pomocny w identyfikacji pacjentek, u których istnieje wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie immunoterapią (O'Malley 2022).

Źródło: APD Keytruda i Jemperli

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Otrzymano w sumie 2 odpowiedzi ekspertów. Informacje dotyczące epidemiologii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (stadium \geq IIIB), z progresją w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę oraz zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Epidemiologia wskazana przez ekspertów

	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. Onkologii Klinicznej	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	300	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	6 800 rocznie – ogólna liczba zachorowań	5 500
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	70%	70-300 /rok
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Oszacowanie własne	[1] Rütten H, Verhoef C, van Weelden WJ, Smits A, Dhanis J, Ottevanger N, Pijnenborg JMA. Recurrent Endometrial Cancer: Local and Systemic Treatment Options. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Dec 14;13(24):6275. doi: 10.3390/cancers13246275. [2] Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, Rau TT, Nastic D, Ghaderi M, Rydberg F, Mueller MD, Carlson J, Imboden S. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. <i>Gynecol Oncol</i> . 2022 May;165(2):230-238.

Dane epidemiologiczne

Zgodnie z danymi KRN w latach: 2019, 2020 i 2021 odnotowano odpowiednio: 6 201, 5 336 i 6 024 zachorowań oraz odpowiednio 1 859, 1 811 i 1 647 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54).

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 43 556 pacjentek w 2018 r., 44 993 w 2019 r., 41 228 w 2020 r., 42 595 w 2021 r., 43 766 w 2022 r. i 46 476 w 2023 roku. Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA brak jest informacji o liczbie pacjentek, które otrzymały dostarlimab w ramach PL. Co najmniej jedną chemioterapię w latach 2019, 2020, 2021, 2022 oraz 2023 otrzymało odpowiednio 2 606, 2 516, 2 627, 2 903, 3 091 pacjentek, badania genetyczne natomiast przeprowadzono u odpowiednio 4, (brak danych), 61, 154 oraz 712 pacjentek.

Tabela 6. Dane epidemiologiczne pozyskane od NFZ

Rok	L. pacjentek z rozpoznaniem C54	L. pacjentek, które otrzymały dostarlimab w ramach PL	L. pacjentek, które otrzymały co najmniej jedną chemioterapię w rozpoznaniu C54	L. pacjentek, u których wykonano badania genetyczne
2018	44993	NA	NA	NA
2019	45051	NA	2606	4
2020	41272	NA	2516	NA
2021	42636	NA	2627	61
2022	43766	NA	2903	154
2023	46476	NA	3091	712

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 05.06.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentek z opornym na leczenie/nawrotowym rakiem endometrium. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search),
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>),
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2021-2024, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Keytruda w ocenianym wskazaniu zostało wydane w 2022 r.

Odnaleziono 7 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym rakiem endometrium: Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (PTGO), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology z 2021 r. (ESGO - ESTRO – ESP), Spanish Society of Medical Oncology - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer z 2022 r. (SEOMGEICO), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO), British Gynaecological Cancer Society z 2021 r. (BGCS) oraz Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) z 2023 r.

Wnioskowana interwencja (pembrolizumab) wymieniana jest przez większość odnalezionych wytycznych u pacjentek z nawrotowym, zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) - PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022, SITC 2023).

PTGO 2023 wskazuje, że u chorych z niepełną resekcją raka zaawansowanego miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min. 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia. Pacjentki dMMR/ MSI-H mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem. Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii skojarzonej: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych.

NCCN 2024 wskazuje, że w przypadku drugiej lub kolejnej linii leczenia można zastosować inne schematy chemioterapii, a w przypadku guzów dMMR/MSI-H dostarlimab. Także według SEOM-GEICO 2022 dostarlimab lub pembrolizumab mogą być zastosowane jako leczenie drugiego rzutu w przypadku raków z dMMR.

Zgodnie z ESMO 2022 w przypadku niepowodzenia leczenia po podaniu platyny u pacjentów z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICI (blokade punktów kontrolnych układu odpornościowego). ESMO 2022 wskazuje także, że dla tego wskazania zatwierdzono ostatnio również dostarlimab.

Wytyczne BGCS 2021 rekomendują, iż u pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast w przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe. Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu w przypadku nowotworu z dMMR, POLE (ang. Polymerase (DNA directed), epsilon, catalytic subunit) lub z dużym obciążeniem mutacją należy zaproponować inhibitory

PD-1/PD-L1. BGCS 2021 nie wymieniają konkretnych inhibitorów PD-1/PD-L1, ale zaznaczają, iż np. stosowanie dostarlimabu (badanie GARNET) pozwoliło uzyskać 42% odsetek obiektywnych odpowiedzi u 71 pacjentów.

Według ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel, a u pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. Wytyczne wskazują także na immunoterapię opartą na przeciwciałach anti-PD1 (pembrolizumab) w leczeniu drugiego rzutu raków z MSI/MMRd lub połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie oraz udział w badaniu klinicznym. ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie wymienia dostarlimabu wśród wskazanych inhibitorów PD-L1.

W wytycznych SITC 2023, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zaleca się monoterapię pembrolizumabem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTGO 2023 (Polska) Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) dot. diagnostyki i leczenia raka endometrium u kobiet dorosłych</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że molekularne podtypy raka endometrium (POLE, dMMR/MSI-H, TP53-mutated (abn) i TP53wt-NSMP), różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą (siła dowodu IVA), wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego (siła dowodu IVD, V, V).</p> <p>Leczenie</p> <p><i>Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (zoperowane niedoszczętnie FIGO III-IVA), choroba przerzutowa (uwaga: M1-FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w poza-regionalnym węźle chłonny), nawrót choroby;</i></p> <p>Metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (±radioterapia) (siła dowodu IIIA, IIIA, IIA, IID, IIA IID i IID), kategoria zalecenia 1.</p> <p>Rodzaj terapii należy dobierać indywidualnie uwzględniając typ histologiczny, status receptorowy i/lub profil molekularny.</p> <p>Warianty leczenia systemowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hormonoterapia: progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron), które można stosować naprzemiennie z tamoksifenem (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu low-grade) Chemioterapia I linia leczenia: karboplatyna + paklitaksel (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>high-grade</i> oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak). Trastuzumab z chemioterapią w raku surowiczym (u pacjentek z zaawansowanym/rozszanym lub nawrotowym rakiem surowiczym HER2-dodatnim) Chemioterapia w drugiej linii leczenia: immunoterapia (pembrolizumab plus lenwatynib); chemioterapia wyłącznie w nawrocie mięsakoraka. W pozostałych typach histologicznych stosowanie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii. <p>Immunoterapia: w całej populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie kombinacji inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów (lenwatynib) było korzystniejsze od chemioterapii.</p> <p>U chorych z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozszanym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia (siła dowodu IIA, IIC i IID), kategoria zalecenia 1).</p> <p>Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem (kategoria zalecenia 1).</p> <p>Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych (opinia ekspertów – siła dowodu V), kategoria zalecenia 2B.</p> <p>W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad - pMMR, leczeniem z wyboru jest kombinacja inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem (siła dowodu IIA) kategoria zalecenia 1.</p> <p><u>Siła dowodów (wg PTGO)</u></p> <p><i>Kategoria 1: siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO)*</i></p> <p><i>Kategoria 2A: siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO) *</i></p> <p><i>Kategoria 2B: siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO) *lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO) *</i></p> <p><i>Kategoria 3: każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>jest właściwa (jednomyślność)*</i> <i>*jednomyślność= >85% członków zespołu na TAK.</i> <i>Klasyfikacja doniesień naukowych: wg AOTMiT</i></p>
<p>NCCN 2024 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dotyczące nowotworów macicy, w których przedstawiono oddzielne zalecenia dla nowotworów endometrium</u> Rekomendacje posiadają kat. 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>1. Przerzuty izolowane: do rozważenia resekcja i/lub EBRT lub terapia ablacyjna, do rozważenia leczenie systemowe (kat 2B) → nie poddające się leczeniu lub dalsza wznowa: leczenie jak w przerzutach rozsianych;</p> <p>2. Przerzuty rozsiane: leczenie systemowe +- paliatywna EBRT → w przypadku progresji – BSC (leczenie paliatywne).</p> <p>Terapia systemowa (wznowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ schematy preferowane: karboplatyna/paklitaksel (kat. 1 dla mięsakoraka), karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (kat. 1, z wyjątkiem mięsakoraka), karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (kat. 1), karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (wznowa HER2-pozytywnego raka surowiczego), karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (przy HER2-dodatnim mięsakoraku). ○ pozostałe rekomendowane schematy: karboplatyna/docetaksel, kaboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab, ○ w określonych okolicznościach (terapia na wykryte biomarkery, po wcześniejszej terapii opartej na związkach platyny, w tym w ramach leczenia neo-adjuwantowego i adjuwantowego); <ul style="list-style-type: none"> • pMMR - lenwatynib/pembrolizumab (kat. 1); • TMB-H – pembrolizumab; • MSI-H/dMMRI – pembrolizumab lub dostarlimab • druga lub kolejna linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ inne rekomendowane schematy: cisplatyna/dokсорubicyna; cisplatyna/dokсорubicyna/paklitaksel, cisplatyna/gemcytabina; cisplatyna; karboplatyna, dokсорubicyna; dokсорubicyna liposomalna; paklitaksel, nab-paklitaksel; topotekan; bewacyzumabu; temsirolimus; kabozatynib; docetaksel (kat 2B); ifosfamid (mięsakorak); ifosfamid/paklitaksel (mięsakorak); cisplatyna/ifosfamid (mięsakorak); ○ w określonych okolicznościach (ukierunkowane, po wcześniejszej terapii systemowej): <ul style="list-style-type: none"> • pMMR - lenwatynib/pembrolizumab (kat.1); • TMB-H – pembrolizumab; • MSI-H/dMMRI – pembrolizumab, dostarlimab, awelumab, niwolumab; • HER2-dodatnie - trastuzumab derukstekan; • Fuzja NTRK – larotrektytib, entrektytib. • hormonoterapia nawracającego lub przerzutowego raka endometrium: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane: octan megestrolu/tamoksyfen (naprzemiennie) lub ewerolimus/letrozol; ○ inne rekomendowane: octan medroksyprogesteronu/tamoksyfen (naprzemiennie); progestageny (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu); inhibitory aromatazy; tamoksifen, fulwestrant; ○ w określonych okolicznościach (guzy ER pozytywne): <ul style="list-style-type: none"> • letrozol/rybocyklib; • letrozol/abemacyklib. <p><u>Sila i jakość zaleceń:</u> 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji; 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji; 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji; 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji;</p>
<p>ESGO - ESTRO - ESP 2021 Europa Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: środki własne</p>	<p><u>Zalecenia European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) oraz the European Society of Pathology (ESP), dotyczące leczenia pacjentów z rakiem endometrium</u> Leczenie systemowe w przypadku nawrotu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonalna jest preferowaną terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentów z nowotworami o niskim stopniu złośliwości (low-grade) bez szybko postępującej choroby (II, A); • Zaleca się stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu (200-300 mg) i octan megestrolu (160 mg.)) (III, A); • Alternatywne możliwości terapii hormonalnej obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant (III, C);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel 175 mg/m² co 21 dni przez sześć cykli (I, A); Nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel (IV, C); U pacjentów z długim odstępem po leczeniu schematem chemioterapii opartym o platynę można rozważyć ponowną terapię opartą o platynę. (IV, C) Immunoterapia oparta na przeciwciałach anty-PD1 z użyciem pembrolizumabu może być rozważona w leczeniu drugiego rzutu raków MSI/dMMR. Połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu można rozważyć w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie (III, B). Udział w badaniu klinicznym należy zaoferować wszystkim pacjentom z chorobą nawrotową. (V, B) <p><u>Poziomy dowodów</u></p> <p><i>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</i></p> <p><i>III Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><u>Stopnie zaleceń</u></p> <p><i>A Silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie</i></p> <p><i>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane</i></p> <p><i>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>SEOM-GEICO 2022 (Hiszpania)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer (GEICO) i Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium</u></p> <p>Leczenie choroby przerzutowej lub nawracającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z chorobą nawracającą nieoperacyjną lub przerzutową, chemioterapia i hormonoterapia są opcjami terapeutycznymi. Zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych [V,B]. <p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> W momencie nawrotu należy potwierdzić status receptorów hormonalnych [IV,B]; Terapia hormonalna może być odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla pacjentów z rakiem o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej [II,A]; Leczeniem z wyboru są progestageny (octan megestrolu 160 mg. lub octan medroksyprogesteronu 200 mg.) lub progestageny naprzemiennie z tamoksyfenem [III,A]; W przypadku bardziej agresywnych postaci nowotworu, leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium to połączenie karboplatyny z paklitakselem [I, A]; U pacjentów z późnym nawrotem choroby (tj. ponad 6 miesięcy po ostatniej platynie), korzystna może być ponowna chemioterapia [V, C]. <p>Immunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu powinno być brane pod uwagę w leczeniu drugiego rzutu raka endometrium [I,A], szczególnie w przypadku guzów wykazujących dobrą odporność na MMR, podczas gdy dostarlimab lub pembrolizumab można również rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w przypadku dMMR [II,B]. <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p><i>A: Zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany.</i></p> <p><i>B: Zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany.</i></p> <p><i>C: Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemioprotekcyjnych lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych przemawiają za odrzuceniem stosowania. Generalnie lek nie powinien być oferowany.</i></p> <p><i>E: Zalecenie niestosowania poparte dobrymi dowodami świadczącymi o braku skuteczności lub działaniach</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>niepożądanym. Lek nigdy nie powinien być oferowany.</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I: Dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT</i></p> <p><i>II: Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z > 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych</i></p> <p><i>III: Dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.</i></p>
<p>ESMO 2022 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p><u>Zalecenia European Society for Medical Oncology dotyczące diagnostyki, leczenia i follow-up pacjentów z rakiem endometrium</u></p> <p>Leczenie choroby przerzutowej lub nawracającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standardowym leczeniem pierwszego rzutu jest chemioterapia karboplatiną (AUC 5-6) + paklitaksel (175 mg/m²) co 21 dni przez 6 cykli [I, A]; Hormonoterapię można uznać za pierwszą linię leczenia systemowego pacjentów z rakiem endometroidnym typu low-grade [III, A]; Zaleca się hormonoterapię progestagenami (octan medroksyprogesteronu 200 mg, i octan megestrolu 160 mg.) [II, A]; Inne opcje hormonoterapii obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant [III, C]; Brak standardu opieki w przypadku chemioterapii drugiej linii. Doksorubicyna i cotygodniowy paklitaksel są uważane za najbardziej aktywne terapie aktywne [IV, C]; Po podaniu platyny w przypadku niepowodzenia leczenia u pacjentów z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICB (blokade punktów kontrolnych układu odpornościowego) [III, B]; Dostarlimab został ostatnio zatwierdzony zarówno przez EMA i FDA dla tego wskazania [III, B]; Pembrolizumab jest zatwierdzony przez FDA do leczenia guzów litych z wysokim obciążeniem mutacją, które uległy progresji po wcześniejszej terapii [III, B]; Pembrolizumab + lenwatynib zostały zatwierdzone przez EMA u pacjentów, u których nie powiodło się poprzednie leczenie oparte na platynie i którzy nie są kandydatami do zabiegu leczniczego lub radioterapii. Zatwierdzenie przez FDA dotyczy pacjentów z rakiem endometrium, u których występują nowotwory nie dMMR/MSI-H [I, A]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></p> <p><i>B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p>
<p>BGCS 2021 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia postępowania praktycznego British Gynaecological Cancer Society (BGCS) dotyczące nowotworów macicy, w których przedstawiono oddzielne zalecenia dla nowotworów endometrium</u></p> <p>Choroba nawrotowa z przerzutami</p> <p>U pacjentów z wielogniskowymi nawrotami w obrębie otrzewnej i/lub jamy brzusznej należy rozważyć paliatywne leczenie systemowe, a najlepiej skierować ich do zespołu opieki paliatywnej w celu uzyskania pomocy w opanowaniu objawów wraz z aktywnym leczeniem.</p> <p>Systemowa terapia przeciwnowotworowa pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią, u których doszło do nawrotu choroby ogólnoustrojowej, lub u których nastąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od otrzymania chemioterapii adjuwantowej, powinni rozważyć chemioterapię karboplatiną i paklitaksel. (A) <p>Terapia drugiego rzutu i inne opcje leczenia systemowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny; [C] W przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe; (D) Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1, w przypadku nowotworu z dMMR, POLE lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza. (B) <p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia hormonalna może być leczeniem pierwszego rzutu u osób z chorobą o niskim stopniu złośliwości, dodatkim receptorem hormonalnym. Wybrane przypadki z długim okresem wolnym od choroby, dobrze

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zróżnicowanymi guzami, przerzutami tylko do płuc i wysoką ekspresją receptora progesteronowego w guzie mogą być kandydatami do pierwotnej terapii hormonalnej. (C)</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++: Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego.</p> <p>1+: Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego.</p> <p>1-: Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego.</p> <p>2++: Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+: Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.</p> <p>2-: Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego oraz znaczne ryzyko, że związek nie jest przyczynowy.</p> <p>3: Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4: Opinia ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A: Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub przegląd systematyczny badań RCT lub zbioru badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio odnoszących się do populacji pacjentów i wykazujący spójność wyników.</p> <p>B: Dowody z badań z poziomu 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane z badań poziomu 1.</p> <p>C: Dowody z badań na poziomie 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++.</p> <p>D: Dowody z badań poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+.</p>
<p>SITC 2023</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia praktyki klinicznej Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych, w których przedstawiono oddzielne rekomendacje dla raka endometrium</u></p> <p>Zalecenia dotyczące immunoterapii w raku endometrium</p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ekspresja PD-L1 w guzie nie powinna być wykorzystywana do podejmowania decyzji dotyczących leczenia immunoterapią w raku endometrium; (poziom 2) W przypadku wszystkich pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, MMR IHC na tkance guza powinien być preferencyjnie wykonywany jako biomarker pierwszej linii immunoterapii dla dMMR. (poziom 1) Oznaczenie MSI i NGS można rozważyć jako testy biomarkerów immunoterapii drugiego rzutu. (poziom 3) <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku leczenia pierwszego rzutu nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium, karboplatyna plus paklitaksel z trastuzumabem lub bez (w przypadku surowiczego raka endometrium HER2+) była standardem opieki w momencie publikacji wytycznych. (poziom 2) IC1 anti-PD-1 w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksellem wykazały statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczzonego raka endometrium w stadium III lub IV lub pierwszego nawrotu (po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej). Zaobserwowana korzyść była niezależna od statusu MMR (poziom 2), jednak ta kombinacja nie była zatwierdzona przez FDA w momencie publikacji wytycznych. W leczeniu drugiego rzutu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS, zaleca się stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatinibem, zgodnie ze wskazaniami. (poziom 2) W przypadku leczenia drugiego rzutu pacjentek z rakiem endometrium TMB-H /pMMR/MSS, pembrolizumab plus lenwatinib jest opcją standardowej opieki (poziom 2), jednak monoterapia anti-PD-1 również może być opcją (poziom 3). U pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zaleca się monoterapię pembrolizumabem. (Poziom 3) W przypadku pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym zastosowaniu schematu zawierającego platynę i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zalecana jest monoterapia dostarlimabem (poziom 3). W przypadku wszystkich pacjentek z rakiem endometrium, należy w miarę możliwości zachęcać do udziału w badaniach klinicznych. Niezatwierdzone przez FDA schematy immunoterapii skojarzonej, powinny być rozważane wyłącznie w kontekście badania klinicznego. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Poziom 1 - Przegląd systematyczny lub metaanaliza;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziom 2 - Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z przekonującym wynikiem;</i></p> <p><i>Poziom 3 - Badanie bez randomizacji, kontrolowana kohorta lub badanie follow-up;</i></p> <p><i>Poziom 4 - Seria przypadków, badanie case-control lub badanie z historyczną grupą kontrolną;</i></p> <p><i>Poziom 5 - Wnioskowanie oparte na mechanizmie;</i></p>
<p>BGCS - British Gynaecological Cancer Society; BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); dMMR - zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA (ang. deficiencies in DNA mismatch repair); EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy); ESGO - European Society of Gynaecological Oncology; ESMO - European Society for Medical Oncology; ESP - European Society of Pathology; ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology; FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique); GEICO - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; SEOM - Spanish Society of Medical Oncology</p>	

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Odpowiedzi na pytania Agencji zawarte w otrzymanych opiniach od ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. Onkologii Klinicznej	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<p>Czy, ze względu na dłuższą obecność na rynku i większe rozpowszechnienie terapii w innych wskazaniach, stosowanie pembrolizumabu będzie w ramach leczenia raka endometrium preferowane, względem stosowania dostarlimabu (lek aktualnie refundowany w ramach przedmiotowego programu lekowego).</p>	<p>Większe wykorzystanie pembrolizumabu jest możliwe z przyczyn wskazanych w pytaniu.</p>	<p>Rak endometrium jest nowotworem leczonym głównie przez ginekologów (leczenie operacyjne) i ginekologów onkologów (leczenie operacyjne i systemowe). Pembrolizumab jest lekiem który, poza badaniami klinicznymi i ewentualnie RDTL, nie był do tej pory stosowany przez lekarzy ginekologów onkologów. Wskazanie dla pembrolizumabu w raku szyjki macicy zostało sfinansowane w kwietniu 2024r. i nie zostało jeszcze wprowadzone do codziennej praktyki ze względu na procedury związane z podpisaniem umów ze szpitalami. W związku z powyższym nie wydaje się aby dłuższa obecność na rynku miała wpływ na wybór preparatu w immunoterapii raka endometrium u polskich pacjentek przez lekarzy.</p> <p>Z drugiej strony ilość wskazań dla pembrolizumabu i dłuższe doświadczenie z lekiem w procedurach przetargowych etc. może mieć wpływ na łatwiejszy dostęp do leku z poziomu szpitala, szczególnie w przypadkach placówek z oddziałami onkologicznymi.</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Problemem jest niedostateczne wykorzystanie diagnostyki molekularnej (w tym – określanie stabilności mikrosatelitarnej).</p>	<p>Największy problem z dostępem do stosowanej obecnie immunoterapii w raku endometrium wynika z niskiej ilości badań molekularnych wykonywanych u pacjentek z rozpoznaniem C54. Do włączenia pacjentki i do programu niezbędne jest potwierdzenie „upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu”</p> <p>Powyższe badanie można wykonać metodą immunohistochemiczną (IHC) w pracowni patomorfologicznej lub w ramach badań molekularnych metodą NGS w zakładach diagnostyki molekularnej. Ponieważ obie metody mają swoje ograniczenia aby uzyskać 100% wynik należałoby badania wykonywać obiema metodami traktując je jako komplementarne.</p> <p>Ograniczenia dostępu do badań wynikają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z niskiej świadomości lekarzy dotyczącej zlecenia tych badań (w związku z dużym znaczeniem dla całkowitego sukcesu terapeutycznego wskazana była by obowiązywanie takich badań)

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. Onkologii Klinicznej	prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
		<ul style="list-style-type: none"> • Brak umów z zakładami diagnostyki molekularnej/ brak dostępu do tych badań z poziomu placówki • Brak odpowiednio przeszkolonej kadry w zakładach patomorfologii • Brak finansowania IHC <p>Niestety szacujemy że tylko niewielki odsetek chorych z potwierdzonym rozpoznaniem EC ma wykonywane takie badanie. Obecnie PTGO wspólnie z konsultantem krajowym ds. ginekologii onkologicznej prowadzi działania mające na celu zebranie wiarygodnych danych dotyczących diagnostyki molekularnej w raku endometrium i jednocześnie ułatwiające rozpowszechnienie tych badań.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Poprawienie sytuacji byłoby możliwe w przypadku wprowadzenie zasady kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w odniesieniu do chorych na raka endometrium.</p>	<p>Tak jak wyżej.</p> <p>Kluczowe wydaje się wprowadzenie obligatoryjnego wykonywania badań molekularnych w wszystkich pacjentkach z potwierdzonym histopatologicznie rakiem endometrium już na etapie przedoperacyjnym. Informacja o statusie molekularnym pacjentki z EC w połączeniu z stopniem FIGO ma kluczowy wpływ na planowanie leczenia, w tym potrzebę zastosowania immunoterapii.</p> <p>Powiązanie rozliczenia procedury badań molekularnych z procedurą usunięcia raka endometrium lub procedurą diagnostyki histopatologicznej raka endometrium (jako warunkiem sfinansowania procedury) mogłoby diametralnie zmienić obraz leczenia tej choroby u polskich pacjentek.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p>	<p>Niewłaściwe zastosowanie ocenianej technologii może być związane z nieprawidłowościami w zakresie diagnostyki molekularnej.</p>	<p>Nie widzę takich możliwości</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Największe korzyści dotyczyć mogą chorych po jednej – wcześniejszej – linii leczenia systemowego</p>	<p>Badanie rejestracyjne (Keynote - 158) dotyczyło chorych z uszkodzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR) /wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSH-I). Pacjentki z tymi zaburzeniami najbardziej korzystają z zastosowania ocenianej technologii.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Ograniczone korzyści mogą dotyczyć chorych po kilku wcześniejszych liniach leczenia systemowego</p>	<p>Immunoterapia w tym Pembrolizumab jest leczeniem mniej skutecznym u chorych z dMMR/MSI-L.</p>

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	Odsetek pacjentów aktualnie stosujących technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących technologie medyczne w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. Onkologii Klinicznej	Dostarlimab – brak podanego odsetka	Dostarlimab - 50%
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej	Dostarlimab – 10% Chemioterapia – 80% Hormonoterapia – 10% BCC – 10%	30% (pembrolizumab / dostarlimab) Chemioterapia – 50% Hormonoterapia – 10% BCC - 10%

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2024 poz. 44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatyną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w leczeniu nawrotowego raka bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG).
- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (chyba, że wskazano inaczej):
 - goserelinum,
 - medroxyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji),
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe).
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148) finansowaniem objęty jest dostarlimab. Lek ten udostępniany jest pacjentkom dorosłym:
 - z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
 - po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
 - ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

W gronie osób, którym przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki, są również osoby, które ukończyły 65. rok życia – informacje o lekach refundowanych na opisanych zasadach zamieszczone są w wykazie D2 – Leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia. Zgodnie z wykazem D2 finansowaniem objęta jest goserelina, medroxyprogesteronum, octan megestrolu, tamoksyfen.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
dostarlimab	<p>„Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym leczenie produktem leczniczym KEYTRUDA będzie możliwe u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę. (...)</p> <p>W drugiej linii leczenia systemowego pacjentek z MSI-H/ dMMR powszechnie zaleca się zastosowanie monoterapii pembrolizumabem lub dostarlimabem (PTGO 2023, NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022). W warunkach polskich leczenie dostarlimabem jest możliwe w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (...) u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geqIIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, ze zidentyfikowaną obecnością dMMR lub MSI-H. Populacja refundacyjna dla dostarlimabu odpowiada więc populacji docelowej dla pembrolizumabu, a z uwagi na tożsamy pozycjonowanie obu leków jako standardu terapii u chorych z MSI-H/ dMMR należy uznać, że dostarlimab jest właściwym komparatorem dla leku KEYTRUDA. (...)</p> <p>Dodatkowo, bez wskazywania na wymóg potwierdzenia MSI-H/ dMMR u pacjentek w drugiej linii leczenia systemowego mogą być zastosowane chemioterapia, bewacyzumab lub hormonoterapia. Rozpatrując chemioterapeutyki w refundacji w warunkach polskich objęte są cisplatyna + doksorubicyna; cisplatyna + doksorubicyna + paklitaksel, cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna, paklitaksel. Refundowane jest również skojarzenie karboplatyna + paklitaksel, które wytyczne kliniczne wskazują jako możliwe do zastosowania u chorych, gdy nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania (ESGO/ESTRO/ESP 2021, BGCS 2022). Refundacją objęte są też rekomendowana w wytycznych klinicznych hormonoterapia w przypadku nowotworów low-grade (octan megestrolu, medroksyprogesteron, tamoksyfen, fulwestrant). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w AWA opracowanej dla leku Jemperli immunoterapie celowane na MSI-H/dMMR przy dobrej dostępności do leczenia nimi zastępują zarówno chemioterapię jak i hormonoterapię, stosowane w tej grupie chorych przed upowszechnieniem się badań molekularnych (AOTMiT AWA 134/2022). Polskie wytyczne PTGO 2023 wskazują, że klasyfikację molekularną należy przeprowadzić na etapie rozpoznawania raka endometrium, a jeśli to niemożliwe najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym. Dodatkowo na upowszechnienie wykonywania tych oznaczeń wpływa wprowadzenie od 1 września 2023 r. możliwości leczenia dostarlimabem w ramach programu lekowego dedykowanego chorym ze zidentyfikowaną obecnością MSI-H/dMMR potwierdzoną z wykorzystaniem zwalidowanego testu. W sytuacji wykrycia MSI-H/dMMR u pacjentek stosowana będzie immunoterapia (obecnie dostarlimab), a przy braku tych cech molekularnych chemioterapia lub hormonoterapia. W sytuacji wprowadzenia możliwości leczenia refundowanym pembrolizumabem, u chorych z potwierdzonym dodatnim statusem dMMR/MSI-H pojawi się dodatkowa opcja terapeutyczna, alternatywna dla dostarlimabu. (...)</p>	<p>Wybór zasadny. Brak uwag. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w APD wnioskodawcy oraz piśmie „Minimalne_Odpowiedź na uwagi do analiz HTA”</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geqIIIB) rak endometrium (EC; endometrial cancer) Niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii Guz z obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR; ang. mismatch repair deficient) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H; ang. microsatellite instability-high)[*] Wiek 18 lat i powyżej Wcześniejsze leczenie chemioterapią dwulekową zawierającą platynę Stan sprawności 0-1 według skali ECOG [^] 	<ul style="list-style-type: none"> Rak endometrium bez cechy dMMR lub MSI-H Mięsaki Brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby w stadium zaawansowanym/przerzutowym Stan sprawności ECOG \geq3 	Populacja zgodna z wnioskowaną
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab (PEMBRO) stosowany w monoterapii, w schematach dawkowania zgodnych z aktualnymi zapisami ChPL.[#] 	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, innym przeciwciałem monoklonalnym lub drobno-cząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Pembrolizumab stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL, np. dawkowany wg masy ciała 	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Dostarlimab (DOSTAR) stosowany w monoterapii, zgodnie z aktualnymi zapisami ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> Dostarlimab (DOSTAR) stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL Inne terapie 	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie bez progresji (PFS) ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> objektywna odpowiedź na leczenie (ORR) kontrola choroby/korzyść kliniczna (DCR/CBR) najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR): odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD) czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie 	<ul style="list-style-type: none"> Farmakokinetyka/farmakodynamika leku Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem Bezpieczeństwo		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne (dowolnej fazy, w tym: eksperymentalne, pragmatyczne i postmarketingowe) – z randomizacją i grupą kontrolną, nierandomizowane z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej (jednoramienne), pojedyncze ramiona badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję; Badania obserwacyjne – z grupą kontrolną i bez grup kontrolnych, pojedyncze kohorty badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję;⁶ Badania opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, z możliwością uzupełnienia treści publikacji o dane z innych materiałów – doniesień konferencyjnych, dokumentów rejestracyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki włączonych badań, w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach Analizy ekonomiczne, badania kosztów Opisy przypadków, serie przypadków Badania nieopublikowane w formie pełno-tekstowego artykułu (nie włączano do-niesień konferencyjnych do-tyczących badań nieposiadających publikacji pełno-tekstowych – z wyjątkiem porównań pośrednich). 	Brak uwag
<p>* Do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące rozpoznania.</p> <p>^ Do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące wieku, wcześniejszego leczenia i stanu sprawności lub, w których zdecydowana większość chorych (>90%) spełniała te kryteria. W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) zakładano, że leczenie pacjentek z zaawansowanym/nawrotowym MSI-H/dMMR EC pembrolizumabem w monoterapii było w większości przypadków prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju – badania takie włączano do przeglądu także w przypadku braku szczegółowych informacji dotyczących wszystkich ww. kryteriów włączenia, o ile wspomniane warunki rejestracyjne były do tych kryteriów wystarczająco zbliżone.</p> <p># Do przeglądu włączano również badania oceniające interwencję zdefiniowaną szerzej, jako immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego lub leczenie anty-PD-1/PD-L1 w przypadku dostępności wyników dla podgrup leczonych pembrolizumabem. W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) do przeglądu włączano także publikacje, w których nie podano szczegółowych informacji o dawkowaniu PEMBRO, zakładając, że leczenie było prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju.</p> <p>% W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania ocenianej interwencji z wybranym komparatorem bezpośrednio (brak badań z odpowiednią grupą kontrolną) lub pośrednio – przez wspólne ramię referencyjne, do przeglądu włączano także opublikowane (a w przypadku braku artykułów pełnotekstowych – również dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub innych) porównania pośrednie przeprowadzone dowolną metodą dopuszczoną w Wytycznych AOTMiT (AOT-MiT 2016).</p>			

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Cochrane Library, Embase, MEDLINE przez Pubmed. Jako datę wyszukiwania podano 25.01.2024 r.

Dodatkowo przeszukano również rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) oraz sprawozdania z oceny rejestracyjnej, zamieszczone na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA). Przeprowadzono również przegląd doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 26 stycznia 2024 r.): European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association for Cancer Research (AACR), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Society of Gynecologic Oncology (SGO).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono kwerendy odnoszące się bezpośrednio do populacji i interwencji, bez zastosowania dodatkowych filtrów) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych). Przeszukano również prawidłowy zakres źródeł danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 25.04.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono 1 publikację (przegląd systematyczny Yusuf 2023), która spełniała kryteria włączenia do raportu. Została ona uwzględniona w AKL wnioskodawcy w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego odnaleziono również kilka publikacji, które nie zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy na etapie analizy pełnych tekstów, a których odrzucenie nie było możliwe na etapie analizy abstraktów. Ich analiza została przeprowadzona przez wnioskodawcę na etapie uzupełnienia minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne II fazy (eksperymentalne), bez grup kontrolnych (badania jednoramienne), przeprowadzone bez zaślepienia (open-label): KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*. W badaniach tych przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (EC; ang. *endometrial cancer*) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

„W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednim komparatorem (dostarlimabem) w populacji docelowej, ani na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną(..) Na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, Zleceniodawca udostępnił nieopublikowaną analizę

W ramach porównania pośredniego, w AKL wnioskodawcy uwzględniono 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 AKL uwzględniono populację A1, która była zbliżona do populacji przedmiotowego wniosku refundacyjnego: obejmowała pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub występowała wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono również 5 badań obserwacyjnych: *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO* (publikacja *Kelkar 2023*), *Manning-Geist 2022* i *Toboni 2023*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, do AKL włączono 8 opracowań wtórnych, w tym 5 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Aravantinou-Fatorou 2021*, *Johnson 2023*, *Maiorano 2022*, *Peng 2022*, *Tinker 2023* oraz 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Dai 2022*, *Kok 2022*, *Yusof 2023*, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie KEYNOTE-158 było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem typu „koszykowego” (ang. *basket trial*), w którym pembrolizumab był testowany w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Pacjenci mogli być kwalifikowani do jednej z 13 kohort, na podstawie typu guza (kohorty A–J) lub obecności określonego biomarkera (kohorty K–M). Pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC mogły być kwalifikowane, jako podgrupa, do kohort: D (EC, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego), kohorty K (guzy lite MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego) i kohorty L (guzy lite MSI-H/dMMR u chorych pochodzenia chińskiego, z Chin kontynentalnych). Do AKL wnioskodawcy włączono publikacje, w których opisano wyniki leczenia subpopulacji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC. W dostępnych pracach opisano wyniki leczenia w podgrupie kohorty K oraz w połączonych podgrupach kohort D i K.

Badanie *Bellone 2022* było niewielką próbą pilotażową, przeprowadzoną w pojedynczym ośrodku klinicznym w USA, w pojedynczej kohorcie pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Głównym celem tego badania była ocena efektów leczenia pembrolizumabem w podgrupach pacjentek z guzami o odmiennych cechach molekularnych (nowotwory „Lynch-like” versus sporadyczne). W publikacji przedstawiono również wyniki dla całej analizowanej populacji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Wszystkie badania obserwacyjne uwzględnione w AKL wnioskodawcy były retrospektywne. Badania były wieloośrodkowe (*ECHO*, *Toboni 2023*) lub jednoośrodkowe (*Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *Manning-Geist 2022*). W AKL ekstrahowano dane dla populacji ogólnej badania (*Bernard 2024*, *Toboni 2023*), pojedynczej kohorty (*ECHO* – kohorta pacjentek leczonych PEMBR) lub podgrupy, dla której przedstawiono istotne wyniki (*Bartl 2021*

– podgrupa pacjentek z EC, Manning-Geist 2022 – podgrupa pacjentek leczonych PEMBRO). Oceniane badania przeprowadzono na podstawie danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, w większości badań (Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022, Toboni 2023) leczenie miało miejsce w USA. Badanie Bartl 2021 przeprowadzono na podstawie danych medycznych chorych leczonych w Austrii, u których stosowano PEMBRO przed zarejestrowaniem leku w ocenianym wskazaniu. Wśród chorych włączonych do badania Bernard 2024, chemioterapię otrzymało łącznie 43 na 44 pacjentki, mediana wcześniejszych linii chemioterapii była równa 1 (zakres: 0-4). W badaniu ECHO autorzy podali, że większość pacjentek w pierwszej linii leczenia systemowego aEC otrzymała chemioterapię (94,3%), głównie chemioterapię opartą na pochodną platyny (91,9%). W pozostałych badaniach nie podano szczegółowych informacji na temat wcześniejszego leczenia stosowanego przez pacjentki.

Liczoność analizowanych populacji w badaniach obserwacyjnych (pacjentki z MSI-H/dMMR aEC leczone PEMBR), wynosiła od 9 pacjentek w badaniu Bartl 2021 do 972 pacjentek w badaniu Toboni 2023. Mediana wieku chorych wynosiła 60,0 lat w badaniu ECHO, 61 lat w badaniu Bernard 2024 oraz 66 lat w badaniu Toboni 2023. Większość pacjentek uwzględnionych w analizie miała III/IV stopień zaawansowania klinicznego EC w momencie diagnozy (54,5% w badaniu Bernard 2024, 61% w badaniu Manning-Geist 2022, 84,8% w badaniu ECHO), najczęstszym odnotowanym podtypem histologicznym raka endometrium był rak endometrioidny (Bernard 2024: 75%, ECHO: 56,5%, Manning-Geist 2022: 83,3%, Toboni 2023: 57,4%).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań eksperymentalnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Pembrolizumab			
<p>KEYNOTE-158</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme LLC</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie kliniczne II fazy, prospektywne, wielokohortowe typu koszykowego (ang. <i>basket trial</i>), bez grupy kontrolnej, otwarte;</p> <p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe (pacjentki z MSI-H/dMMR EC z kohort D i K pochodziły z 38 ośrodków w 15 krajach)</p> <p><u>Hipoteza:</u> nd;</p> <p><u>Analiza danych:</u> W analizach skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę pembrolizumabu, z wyjątkiem oceny DoR, w której uwzględniano tylko chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie;</p> <p>W ocenie odsetka odpowiedzi (ORR) szacowano 95% CI metodą Cloppera i Pearsona;</p> <p>Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (DoR, PFS, OS) analizowano metodą Kaplana-Meiera;</p> <p>Analiza nie obejmowała testów istotności statystycznej;</p> <p><u>Okres obserwacji [miesiące]:</u> <i>Analizy w połączonych podgrupach pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohort D i K:</i> Najdłuższa mediana 54,5 (zakres: 14,7; 71,4); Dostępne wyniki również dla: mediana 24 (zakres: 0,5; 34), mediana 42,6 mies. (zakres: 6,4; 56,1), mediana 14,2 mies. (zakres: 0,5; 56,1) <i>Analizy w podgrupie z kohorty K:</i> Najdłuższa mediana 21,9 mies. (zakres: 1,5; 64,0), średnia 28,3 mies. (SD: 21,1);</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek 18 lat lub powyżej. - Potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie zaawansowanego (nieresekcyjnego i/lub przerzutowego), nieuleczalnego guza litego (z wyłączeniem nowotworów okrężnicy). - Progresa choroby w trakcie wcześniejszego leczenia standardowego pierwszej linii; włączano pacjentów, u których doszło do progresji lub nietolerujących terapii o wykazanej skuteczności klinicznej; nie określono maksymalnej liczby wcześniejszych terapii; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe mogło nie być traktowane jako leczenie standardowe pierwszej lub drugiej linii, o ile nie zostało ukończone do 12 miesięcy przed wystąpieniem aktualnej wznowy. - Rozpoznanie jednego z następujących, zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) typów guza (wymieniono kohorty, do których mogły być kwalifikowane chore z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC): <ul style="list-style-type: none"> D – rak endometrium (z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego); K - jakiegokolwiek zaawansowany guz lity MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego (po zakwalifikowaniu pierwszych 100 pacjentów dalszy nabór do tej kohorty był ograniczony do maksymalnie 20 chorych z danym typem guza MSI-H); L - jakiegokolwiek zaawansowany guz lity dMMR lub MSI-H u pacjenta pochodzenia chińskiego z Chin kontynentalnych (jednocześnie pacjenci pochodzenia chińskiego z Chin kontynentalnych nie mogli być kwalifikowani do kohort A-K ani M); - Udostępnienie próbki tkanki guza do analizy biomarkerów w ilości i jakości wystarczającej do oceny wszystkich wymaganych biomarkerów głównych; - Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), w niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej. - Stan sprawności ECOG 0 lub 1. - Oczekiwane przeżycie ≥ 3 miesiące; - Zachowana czynność narządów, wg wskaźników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> - szpik kostny: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$; PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; Hgb $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l (bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 2 tygodni); - nerki: kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ albo zmierzony lub szacowany klirens kreatyniny $\geq 60,0$ ml/min u chorego ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$ (wg normy w danym laboratorium); 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>) – proporcja pacjentów, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 w dowolnym momencie badania; pacjentki z odpowiedzią nieznana lub brakiem wyniku oceny odpowiedzi były zaliczane do chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi.</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>Duration of Response</i>) Przeżycie bez progresji (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>) Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>) Bezpieczeństwo Jakość życia</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Dostępne wyniki również dla: mediana 16,6 mies. (zakres: 1,5; 51,7); średnia 28,3 mies. (SD: 21,1)</p> <p><u>Interwencja:</u> W analizowanych kohortach (D, K, L) - pembrolizumab w jednorazowej dawce 200 mg, podawany co 3 tygodnie (q3w), w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu – w kohortach od A do L; W kohorcie M stosowano pembrolizumab w jednorazowej dawce 400 mg, jednak nie jest to populacja docelowa ocenianego wniosku refundacyjnego</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wątroba: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ u chorych z całkowitą bilirubiną $> 1,5 \times \text{GGN}$; - krzepnięcie: INR lub PT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, o ile pacjent nie przyjmuje leczenia antykoagulacyjnego – tak długo, jak PT i PTT pozostają w terapeutycznym zakresie przewidzianym dla leków antykoagulacyjnych; aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, o ile pacjent nie przyjmuje leczenia antykoagulacyjnego – tak długo, jak PT i PTT pozostają w terapeutycznym zakresie przewidzianym dla leków antykoagulacyjnych; - Brak ciąży lub karmienia piersią; w przypadku kobiet zdolnych do rozrodu – stosowanie wysoce efektywnych metod antykoncepcyjnych lub abstynencji seksualnej <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejse leczenie przeciwciałem monoklonalnym lub terapia eksperymentalna w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub nieustąpienie AEs spowodowanych stosowaniem przeciwciała monoklonalnego (do ≤ 1 stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego); - Chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej lub radioterapia w ciągu 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub nieustąpienie AEs spowodowanych stosowaniem tych terapii (do ≤ 1 stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego, z wyjątkiem neuropatii lub łysienia – do ≤ 2 stopnia); - Niedobory odporności lub stosowanie steroidów systemowych w ciągu tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia w badaniu; - Aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego, w ciągu ostatnich 2 lat; - Inny znany nowotwór złośliwy w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania, z wyjątkiem leczonego radykalnie raka podstawnomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry i/lub poddanych radykalnej resekcji raków in situ; - Znane, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, znany glejak wielopostaciowy pnia mózgu; - nieinfekcyjne zapalenie płuc, które wymagało stosowania steroidów lub toczące się zapalenie płuc; - Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego, zakażenie HIV, HBV lub HCV, gruźlica; - Ciąża, karmienie piersią lub plany poczęcia dziecka w przewidywanym okresie trwania badania; <p><u>Mediana wieku (zakres):</u> W zależności od analizowanej kohorty i okresu obserwacji: 64 lub 65 lat (zakres: 42; 86)</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bellone 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Yale University National Institutes of Health Tina Brozman Foundation Guido Berlucchi Foundation Gilead Sciences, Inc National Research Foundation of Korea Stand Up To Cancer Paul & Daisy Soros Fellowship for New Americans Discovery to Cure Foundation Merck-US</p>	<p><u>Typ badania:</u> Badanie kliniczne II fazy, prospektywne, dwukohortowe, bez grupy kontrolnej, otwarte, pilotażowe; 1 ośrodek w USA</p> <p><u>Hipoteza:</u> nd</p> <p><u>Analiza danych:</u> Zaplanowano przeprowadzenie jednej formalnej analizy śródkresowej, pod kątem niezasadności kontynuacji badania ze względu na nieskuteczność ocenianego leczenia;</p> <p>W analizach skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie pacjentki, u których możliwa była ocena odpowiedzi i które otrzymały ≥ 1 dawkę pembrolizumabu;</p> <p>W ocenie odsetka odpowiedzi (ORR) szacowano dokładny dwumianowy (ang. exact binomial) 95% CI, a w porównaniu ORR pomiędzy podgrupami wyróżnionymi względem rodzaju MSI-H zastosowano dokładny test Fishera; czas do uzyskania odpowiedzi porównywano testem Wilcozona dla prób niezależnych;</p> <p>Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (PFS, OS) analizowano metodą Kaplana-Meiera i porównywane pomiędzy wyróżnionymi podgrupami MSI-H przy użyciu testu log-rank;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana: 25,8 mies. (zakres: 3,6; 48,1) [642,2 osobo-miesiący]</p> <p><u>Interwencja:</u> Pembrolizumab w monoterapii, w jednorazowej dawce 200 mg, podawany co 3 tygodnie (q3w), w 30-minutowych wlewach dożylnych, w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek 18 lat lub powyżej. - Potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka endometrium, w nawrocie lub z przerzutami, w udokumentowanej progresji po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie standardowej chemioterapii, stosowanym w leczeniu raka nawrotowego lub przerzutowego (choroba niemożliwa do leczenia radykalnego); Rak endometrium o typie histologicznym gruczolakoraka endometrioidalnego, gruczolakoraka surowiczego, raka jasnokomórkowego, raka niezróżnicowanego, raka nabłonkowego mieszanokomórkowego lub gruczolakoraka bliżej nieokreślonego (NOS); - Guz wykazujący ultramutację (mutacja POLE/POLD1) i/lub hipermutację (z uwagi na defekt genów MMR) w reprezentatywnej próbce guza pierwotnego lub przerzutu w badaniu NGS CGP (badanie w laboratorium Foundation Medicine) i/lub w standardowej ocenie MSI DNA opartej na PCR lub IHC; - Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1. - Stan sprawności ECOG 0 lub 1; - Ujemny test ciąży, wykonany w ciągu 72 godzin poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki i zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych w okresie do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku; - Ustąpienie ubocznych skutków ostatnio przebytego leczenia chirurgicznego, radioterapii lub chemioterapii; - Pacjentki mogły (lecz nie było to wymagane) przyjąć do 4 dodatkowych linii leczenia; - Odstęp co najmniej 4 tygodni od dużego zabiegu chirurgicznego; <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <p><u>Mediana wieku (zakres)</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> ORR – obiektywną odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie CR lub PR jako najlepszej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.</p> <p>Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, ocenianych zgodnie z kryteriami CTCAE (wersja 4.0) – występowanie AEs monitorowano do 30 dni od zakończenia leczenia, a SAEs i AEs immunozależne – do 90 dni od zakończenia leczenia;</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> PFS; OS;</p>
Dostarlimab			
<p>GARNET (Oaknin 2020, Oaknin 2022, Andre 2022, Oaknin 2022a, EMA/176464/2021, Kristeleit 2022, Berton 2022,</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie I fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u> nd</p> <p><u>Analiza danych:</u></p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pacjentki w wieku ≥ 18 lat;</i> • <i>Histologicznie potwierdzony nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geq III B) rak endometrium;</i> 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR); • czas trwania odpowiedzi (DOR). <p><u>Drugorzędowe:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Oaknin 2022b, Oaknin 2022c) <u>Źródło finansowania:</u> Tesaro, Inc.</p>	<p>Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dostarlimabu Skuteczność: mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dostarlimabu i dla których dostępne były dane z co najmniej 24 tyg. obserwacji <u>Okres obserwacji [miesiące]:</u> Data odcięcia 08.07.2019 r.: 11,2 (zakres 0,03–22,11) Data odcięcia 01.03.2020 r.: 16,3 (IQR 9,5–22,1) Data odcięcia 01.11.2021 r.: 27,6 <u>Interwencja:</u> dostarlimab (DOS) w dawce 500 mg co 3 tyg. – 4 pierwsze infuzje leku, a następnie DOS w dawce 1 000 mg co 6 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dowolny typ histologiczny raka endometrium z wykluczeniem mięsaka endometrium (w tym miesakoraka);</i> • <i>Obecność zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1;</i> • <i>Wystąpienie upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej;</i> • <i>Wystąpienie progresji zaawansowanego/nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę;</i> • <i>Wcześniejsze zastosowanie nie więcej niż dwóch linii terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej. Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii przeciwnowotworowych;</i> • <i>Przedstawienie 2 skanów wykazujących wzrost w pomiarach guza, które spełniają kryteria progresji choroby w trakcie lub po ostatniej terapii systemowej według klasyfikacji RECIST 1.1;</i> • <i>Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany w momencie kwalifikacji do badania;</i> • <i>Sprawność w stopniu 0-1 według klasyfikacji ECOG.</i> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Stosowanie w przeszłości leczenia cząsteczkami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1);</i> • <i>Występowanie niekontrolowanych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;</i> • <i>Występowanie innych nowotworów złośliwych, które postępowały lub wymagały aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry, które zostały poddane terapii lub raka przedinwazyjnego szyjki macicy;</i> • <i>Ciężka, niekontrolowana choroba, niezłośliwa choroba ogólnoustrojowa lub czynna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego;</i> • <i>Ciąża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej przez 150 dni po ostatniej dawce badanego leku;</i> • <i>Diagnoza niedoboru odporności lub otrzymywanie ogólnoustrojowej steroidoterapii lub innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką DOS;</i> • <i>Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV, aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C;</i> • <i>Wystąpienie czynnej choroby autoimmunologicznej, która w ciągu ostatnich 2 lat wymagała leczenia systemowego;</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • ORR związane z odpowiedzią immunologiczną; • DOR związany z odpowiedzią immunologiczną; • Wskaźnik kontroli choroby (DCR); • DCR związany z odpowiedzią immunologiczną; • przeżycie wolne od progresji (PFS); • PFS związane z odpowiedzią immunologiczną; • przeżycie całkowite (OS); • profil bezpieczeństwa; • badania laboratoryjne; • farmakokinetyka; • farmakodynamika; • jakość życia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc; • Brak poprawy (tj. do \leq stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego) po zdarzeniach niepożądanych wywołanych radioterapią i chemioterapią lub otrzymanie transfuzji produktów krwi (w tym płytek krwi lub krwinek czerwonych) lub otrzymanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (w tym G-CSF i GM-CSF lub rekombinowanej erytropoetyny) w ciągu 3 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; • Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, terapie celowane, radioterapia lub immunoterapia) w ciągu 21 dni lub mniej niż 5-krotność okresu półtrwania ostatniej terapii przed dniem 1 badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Uwaga: paliatywna radioterapia małego obszaru >1 tydzień przed 1. dniem leczenia w ramach badania jest dozwolona; • Brak poprawy w wystarczającym stopniu (\leq stopień 1.) po zdarzeniach niepożądanych i/lub powikłaniach po dużych zabiegach chirurgicznych przed rozpoczęciem leczenia. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A1 – 100 pacjentek (z potencjałem zwiększenia liczebności do 165 zgodnie z protokołem badania) z rakiem endometrium dMMR/MSI-H (populacja docelowa); • A2 – 125 pacjentek (z potencjałem zwiększenia liczebności do 250 zgodnie z protokołem badania) z rakiem endometrium MMp/MSS; • E – 65 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; • F –100 pacjentów z guzem dMMR/MSI-H i POLE innym niż rak endometrium. <p><u>Populacja pacjentów (A1) z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H) w zależności od mediany okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 16,3 mies.: n=129 (108 uwzględnionych w analizie skuteczności) • 27,6 mies.: n=153 (143 uwzględnionych w analizie skuteczności) <p><u>Mediana wieku (zakres) – kohorta A1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 16,3 mies.: 64,5 (IQR 58,5–69,5) • 27,6 mies.: 65,0 (IQR 39–85) <p><u>Utrata pacjentów z badania (dane dla daty odcięcia 01.11.2021 r.): 108/153 (70,6) – kohorta A1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby – 66 (43,1%) • zdarzenia niepożądane – 24 (15,7%) • decyzja pacjenta – 6 (3,9%) • kryteria kliniczne – 9 (5,9%) • inne – 3 (2,0%) 	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.3.1 (badania eksperymentalne) i 15.3.2 (badania obserwacyjne) AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badań bez grupy kontrolnej (jednoramiennych) lub pojedynczych kohort/ramion badań (włączonych do przeglądu z badań z niewłaściwymi grupami kontrolnymi) oceniano w AKL wnioskodawcy za pomocą skali NICE (NICE 2015):

- KEYNOTE-158 wynik oceny: 7/8 - Ocenę obniżono o 1 punkt z powodu braku informacji w protokole i publikacjach, czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekwentny;
- Bellone 2022 wynik oceny: 6/8 - Ocenę obniżono o 2 punkty z powodu braku informacji w protokole i publikacjach, czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekwentny oraz przeprowadzenia badania w tylko jednym ośrodku;
- GARNET wynik oceny: 8/8

Wnioskodawca dokonał również oceny przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość wszystkich uwzględnionych w AKL wnioskodawcy przeglądów systematycznych (*Aravantinou-Fatorou 2021, Johnson 2023, Maiorano 2022, Peng 2022, Tinker 2023, Dai 2022, Kok 2022, Yusof 2023*) została oceniona jako: wiarygodność krytycznie niska.

Oceny przeprowadzone przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane w trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym i są prawidłowe. Szczegółową ocenę jakości wszystkich badań przedstawiono w przedstawiono rozdz. 15.3 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Badania eksperymentalne

- „Oba badania kliniczne oceniające wnioskowaną terapię zostały przeprowadzone w schemacie jednoramiennym - bez grup kontrolnych i zaślepienia (open-label) (...).
- Próba kliniczna KEYNOTE-158 została przeprowadzona w schemacie "badania koszykowego" (ang. *basket trial*) - pembrolizumab był oceniany w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Kwalifikację prowadzono do 13 równoległych kohort, na podstawie typu i umiejscowienia guza (kohorty A-J) lub obecności określonego biomarkera (kohorty K-M). Nie zaplanowano odrębnej kohorty chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC - chore z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC mogły być kwalifikowane do kohort D (EC, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego), K (guzy lite MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego) i L (guzy lite MSI-H/dMMR u chorych pochodzenia chińskiego, z Chin kontynentalnych), w których stanowiły podgrupy (...).
- Opublikowane dotychczas wyniki badań KEYNOTE-158 i Bellone 2022 nie są ostateczne - obserwacja pacjentek w obu omawianych badaniach klinicznych jest nadal kontynuowana. (...) Ostatnia analiza z większego badania KEYNOTE-158 została przeprowadzona po medianie 4,5 roku, a analiza z badania Bellone 2022 - po medianie 2,2 lat od rozpoczęcia leczenia. (...)
- Liczebność odnalezionych prób klinicznych była niewielka do umiarkowanej (...).
- W badaniu KEYNOTE-158 przeprowadzono wielokrotną ocenę najważniejszych punktów końcowych (przy kolejnych datach odcięcia danych, z uwzględnieniem dodatkowych pacjentek w każdej z kolejnych aktualizacji), co było zgodne z założeniami protokołu badania, niemniej niesie pewne ryzyko przeszacowania skuteczności, z uwagi na arbitralny wybór dat odcięcia danych do analizy.
- Badanie Bellone 2022 było badaniem pilotażowym, przeprowadzonym w bardzo małej kohorcie pacjentek (N = 24), co ogranicza wiarygodność wyników tego badania, w szczególności w odniesieniu do analizy podgrup (analizowana w tej pracy podgrupa chorych z guzami typu "Lynch-like" liczyła tylko 6 pacjentek).
- W publikacjach z badania KEYNOTE-158 nie podano informacji o ciężkich zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w populacji MSI-H/dMMR aEC (takie dane były publikowane w szerszej populacji chorych z różnymi typami guzów), a w publikacjach z badania Bellone 2022 - o zdarzeniach niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pembrolizumabem. (...)"

Badania obserwacyjne

- „Wszystkie analizowane badania obserwacyjne (Bartl 2021, Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022, Toboni 2023) miały charakter retrospektywny, były oparte na danych zgromadzonych w odpowiednich rejestrach danych lub dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w wybranych ośrodkach. Ograniczeniem takiego sposobu zbierania informacji o pacjentach może być ograniczona ilość dostępnych informacji, brakujące dane, różnice w raportowaniu parametrów klinicznych.

- Autorzy większości analizowanych badań podali ograniczone informacje na temat wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonych populacji (dane na temat stanu sprawności wg ECOG podano tylko w dwóch badaniach - Bernard 2024, ECHO). W związku z tym możliwość szczegółowej oceny cech klinicznych i demograficznych analizowanych chorych pod kątem podobieństwa względem populacji docelowej niniejszej analizy była ograniczona.
- Badania Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022 i Toboni 2023 opierały się na danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. W związku z tym w wymienionych badaniach pembrolizumab powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi FDA. W większości pokrywają się one z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (które są bardziej szczegółowe).
- W większości analizowanych badań nie podano informacji na temat stosowanych wcześniej terapii. Jednak analizowane badania były oparte na danych chorych leczonych w rzeczywistej praktyce w USA (Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022, Toboni 2023) oraz w Austrii (Bartl 2021), w związku z czym wcześniejsze leczenie powinno być u nich zgodne z obowiązującą praktyką kliniczną oraz lokalnymi wytycznymi postępowania. Wg wytycznych chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (np. karboplatyna + paklitaksel) stanowi standardowe postępowanie stosowane w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (APD Keytruda 2024). (...)
- W badaniu ECHO podano leczenie stosowane przez pacjentki w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka endometrium (podane dane dotyczyły całej populacji ocenianej w badaniu, nie podano danych wyłącznie dla kohorty uwzględnionej w niniejszej analizie [pacjentki leczone pembrolizumabem, 92/124]), w związku z tym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe stwierdzenie dokładnego odsetka chorych leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny. Niemniej jednak wśród stosowanych terapii obejmujących chemioterapię, leki celowane oraz hormonoterapię, zdecydowana większość chorych stosowała chemioterapię (94,3%), a najczęściej - chemioterapię opartą na pochodnych platyny (91,9%).
- Z większości badań uwzględnionych w analizie, ekstrahowano dane wyłącznie dla pojedynczej podgrupy lub kohorty, spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej. Liczebność części z tych podgrup była niewielka (badanie Bartl 2021: N = 9; Manning-Geist 2022: N = 18), co ogranicza wiarygodność danych zaczerpniętych z tych badań.
- Na potrzeby niniejszej analizy analizowano dane z pojedynczych grup pacjentek biorących udział w badaniach Bartl 2021, Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022, Toboni 2023. Interpretacja takich wyników (pojedyncze grupy pacjentek, bez właściwej grupy kontrolnej) jest utrudniona - interpretując podawane wskaźniki należy mieć na uwadze wpływ, jaki na wyniki może mogą wywierać lokalne warunki leczenia (kraj, region, rodzaj ośrodka), demograficzno-kliniczna charakterystyka chorych oraz metoda oceny i definicja punktów końcowych.
- W interpretacji wyników badania Bartl 2021 należy uwzględnić także ograniczenia takie jak bardzo niska liczebność analizowanej podgrupy (N = 9), brak rejestracji leku w momencie prowadzenia badania oraz szczególna charakterystyka podgrupy, obejmującej chore bardziej obciążone chorobą niż w innych badaniach - pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, intensywnie przeleczone, dla których wyczerpano opcje leczenia standardowego i jedynym możliwym postępowaniem było najlepsze leczenie wspomagające.
- Część pacjentek włączonych do badań Bernard 2024 i ECHO miała gorszy stan sprawności (≥ 2 wg ECOG), podczas gdy jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego był stan sprawności równy 0 lub 1 wg ECOG. Jednak te pacjentki stanowiły niewielki odsetek analizowanych kohort (Bernard 2024: 16,2%, ECHO: 15,2%), większość chorych miała dobry stan sprawności, równy 0 lub 1 wg ECOG (Bernard 2024: 83,8%, ECHO: 83,7%). (...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W żadnym z uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo PEMBRO w wnioskowanej populacji nie brała udziału populacja polska.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z grupą kontrolną, oceniających wnioskowaną terapię pembrolizumabem w docelowej populacji pacjentek. Dostępne dowody naukowe obejmują dwa jednoramienne badania kliniczne (eksperymentalne) i pięć badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych.

(...) dostępne było [REDACTED]

[REDACTED]. Dla części wyników możliwe było także przeprowadzenie metaanalizy badań klinicznych oceniających pembrolizumab (...)

- Do obu badań włączano pacjentki po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego, przy czym w programie doprecyzowano konieczność wystąpienia progresji aEC w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, natomiast kryteria włączenia do badań klinicznych sformułowano nieco bardziej ogólnie, jako progresję po wcześniejszym leczeniu standardowym. (...) (100% populacji badania Bellone 2022 oraz >90% analizowanej podgrupy chorych z MSI-H/dMMR aEC w badaniu KEYNOTE-158 otrzymało wcześniejszą CTH z udziałem pochodnej platyny).
- We wnioskowanym programie lekowym przewidziano możliwość stosowania obu zarejestrowanych w docelowym wskazaniu schematów dawkowania pembrolizumabu - 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. W obu odnalezionych próbach klinicznych stosowano (u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC) tylko pierwszy z wymienionych schematów. Analiza kliniczna obejmowała także cztery badania obserwacyjne, przeprowadzone w USA (ECHO, Bernard 2024, Manning-Geist 2022, Toboni 2023) - u włączonych do tych badań pacjentek, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, mogły być stosowane, zgodnie z rejestracją FDA, oba wnioskowane schematy dawkowania pembrolizumabu (jakkolwiek w publikacjach nie podano szczegółowych informacji na ten temat).

Ograniczenia metaanalizy badań KEYNOTE-158 i Bellone 2022

- Z uwagi na różnice w prezentacji danych, możliwość porównania wyjściowych charakterystyk klinicznych demograficznych w próbach KEYNOTE-158 i Bellone 2022 była ograniczona (...).
- Odsetek chorych, u których wystąpiły TRAE 3 lub 4 stopnia, był znacznie wyższy w badaniu Bellone 2022, niż w badaniu KEYNOTE-158 (przy ostatniej dacie odcięcia; O'Malley 2022c), odpowiednio 33% vs 14%, co wskazuje na możliwe różnice sposobie oceny tego punktu końcowego pomiędzy badaniami. (...) Z uwagi na potwierdzoną statystycznie heterogeniczność, metaanalizę tego punktu końcowego wykonano w modelu random.
- Nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy proporcji chorych przeżywających, ogółem lub bez progresji, określony czas (brak oszacowań 95% CI dla podanych w publikacjach estymatorów Kaplana-Meiera). (...)

Ograniczenia [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Pembrolizumab vs. dostarlimab – porównanie pośrednie**

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z uwzględnieniem wspólnej grupy referencyjnej.

Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone

- [redacted] poprzez porównanie ich z wynikami dostępnymi w doniesieniu konferencyjnym *O'Malley 2022c* (data odcięcia danych: 12.01.2022 r., mediana okresu obserwacji 54,5 miesiąca);
- aktualizację dostępnych danych klinicznych dla dostarlimabu w monoterapii we wnioskowanej populacji pacjentek. Na podstawie danych z publikacji *Oaknin 2023* i doniesienia konferencyjnego *Tinker 2022* (data odcięcia danych: 01.11.2021 r., mediana okresu obserwacji 27,6 miesiąca), przeprowadzono

Charakterystyka populacji włączonej do porównania pośredniego [redacted] została opisana w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono również zestawienie wyników badań KEYNOTE-158 i GARNET dla [redacted], w zakresie skuteczności – ORR oraz bezpieczeństwa – TRAEs ogółem, TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia oraz TRAEs prowadzących do przerwania leczenia.

Przeżycie całkowite (OS)**Tabela 13.**

Wariant porównania	PEMBRO			DOSTAR			PEMBRO vs DOSTAR
	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI), p
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant porównania	PEMBRO			DOSTAR			PEMBRO vs DOSTAR
	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI), p
^							

Rysunek 1.

W poniższej tabeli przedstawiono

OS	PEMBRO			DOSTAR	
			Najnowsza aktualizacja		Najnowsza aktualizacja
Źródło			O'Malley 2022c		Oaknin 2023, Tinker 2022
Data odcięcia			12.01.2022		01.11.2021
Populacja			ASaT		ASaT, ≥6 mies. od włączenia
N			94		143
6 mies.			83%^		84,9%
1 rok			70%		73,3%
18 mies.			67%^		66,3%^
2 lata			64%		60,5%
3 lata			59%		58,4%
4 lata			59%		53,3%^

^ wartość odczytana z krzywej Kaplana-Meiera dostępnej w dokumencie źródłowym

Oszacowania uzyskane w analizach z uwzględnieniem najnowszych danych klinicznych z badań KEYNOTE-158 i GARNET, są zbliżone do uzyskanych

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Tabela 15.

Wariant porównania	PEMBRO			DOSTAR			PEMBRO vs DOSTAR HR (95% CI), p
	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	

^

W poniższej tabeli przedstawiono

Tabela 16.

PFS	PEMBRO			DOSTAR	
			Najnowsza aktualizacja		Najnowsza aktualizacja
Źródło			O'Malley 2022c		Oaknin 2023, Tinker 2022
Data odcięcia			12.01.2022		01.11.2021
Populacja			ASaT		ASaT, ≥6 mies. od włączenia
N			94		143
6 mies.			58%^		49,5%
1 rok			50%		46,4%
18 mies.			44%^		41,3%^
2 lata			41%		40,1%
3 lata			37%		40,1%
4 lata			37%		33,6%^

^ wartość odczytana z krzywej Kaplana-Meiera dostępnej w dokumencie źródłowym

Oszacowania uzyskane w analizach z uwzględnieniem najnowszych danych klinicznych z badań KEYNOTE-158 i GARNET, są zbliżone do uzyskanych

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników oceny ORR w niedopasowanych grupach pacjentek leczonych pembrolizumabem i dostarlimabem, na podstawie najbardziej aktualnych wyników badań KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c) i GARNET (Oaknin 2023).

Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie wg RECIST (wersja 1.1), PEMBRO vs DOS – porównanie pośrednie poprzez zestawienie bez dostosowania.

Punkt końcowy	n (%) [95% CI]		RR/RD (95% CI)
	PEMBRO (N=94)	DOS (N=143)	
ORR	47 (50,0%) [39,5%; 60,5%]	65 (45,5%) [37,1%; 54,0%]	RR = 1,10 (0,84; 1,44), p = 0,4896 RD = 0,05 (-0,08; 0,18), p = 0,4929

Według najnowszych dostępnych danych z badań KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, dla PEMBRO i DOS wynoszą odpowiednio: 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) vs 45,5% (95% CI: 37,1%; 54,0%). Oszacowana (bez dopasowania) wartość RR (95% CI) nie wykazała IS różnicy uzyskania ORR u chorych leczonych PEMBRO i DOSTAR; RR = 1,10 (95% CI: 0,84; 1,44), p = 0,4896.

Pembrolizumab – badania eksperymentalne

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników klinicznych z badań KEYNOTE-158 i Bellone 2022.

Tabela 18. Wyników AKL – ocena PEMBRO w badaniach klinicznych bez grup kontrolnych: OS, PFS ORR

Punkt końcowy	Źródło	mediana (95% CI) [mies.]	% (95% CI)
OS	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	65,4 (29,5; NO)	1 rok: 70% 2 lata: 64% 3 lata: 59% 4 lata: 59%
	Bellone 2022	40,0 (25,3; NO)	1 rok: 91% 3 lata: 56%
PFS	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	13,1 (4,3; 25,7)	1 rok: 50% 2 lata: 41% 3 lata: 37% 4 lata: 37%
	Bellone 2022	23,5 (10,7; NO)	1 rok: 66% 3 lata: 46%
ORR	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	nd	50,0% (39,5%; 60,5%)
	Bellone 2022	nd	58,3% (36,6%; 77,9%)
	Metaanaliza (fixed)	nd	51,7% (42,5%; 60,8%)

Przeżycie całkowite (OS)

Mediana OS w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych PEMBRO po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), wyniosła: 65,4 miesiąca (95% CI: 29,5; NO), a w badaniu Bellone 2022 – 40,0 miesiący (95% CI: 25,3; NO).

Prawdopodobieństwo przeżycia 1, 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na, odpowiednio: 70%, 64%, 59% i 59% w badaniu KEYNOTE-158. Oszacowane w badaniu Bellone 2022 prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku wynosiło 91% natomiast dla 3 lat wynosiło 56%.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana PFS w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych PEMBRO po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), wyniosła: 13,1 (95% CI: 4,3; 25,7), a w badaniu Bellone 2022 – 23,5 (95% CI: 10,7; NO) miesiąca.

Prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji nowotworu 1, 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na odpowiednio: 50%, 41%, 37% oraz 37% w badaniu KEYNOTE-158. Oszacowane w badaniu Bellone 2022 prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku wynosiło 66%, natomiast dla 3 lat wynosiło 46%.

Przeprowadzone na podstawie badania KEYNOTE-185 (podgrupa z kohorty K, analiza z datą odcięcia 05.10.2020 r.) porównanie mediany czasu PFS lub wznowy w trakcie poprzedniej linii leczenia systemowego do mediany PFS tej samej grupy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC podczas leczenia PEMBRO w badaniu KEYNO-TE-158, wskazuje na dłuższe PFS podczas terapii PEMBR, odpowiednio: 13,1 miesiąca (95% CI: 4,9; 25,7) vs 6,1 miesiąca (95% CI: 4,9; 8,3) miesiąca, pomimo zastosowania ocenianej terapii w późniejszej linii leczenia.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Odsetek chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych PEMBRO po niepowodzeniu leczenia standardowego, u których uzyskano ORR (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa) wg kryteriów RECIST 1.1, wyniósł: 50,0% (95% CI: 39,5%; 60,5%) w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i 58,3% (95% CI: 36,6%; 77,9%) w badaniu Bellone 2022.

Odsetek pacjentek uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie PEMBRO oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i Bellone 2022 (model fixed) wynosi 51,7% (95% CI: 42,5%; 60,8%).

Kontrola choroby (DCR)

DCR, zdefiniowany jako uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby jako najlepszej odpowiedzi na leczenie PEMBR, uzyskano w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022 u odpowiednio 68% i 83,3% pacjentek.

Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model fixed) wskazuje, że DCR w analizowanej populacji chorych wystąpił u 71,6% pacjentów (95% CI: 62,9%; 79,5%).

Odpowiedź całkowita (CR), Odpowiedź częściowa (PR), Stabilizacja choroby (SD), Oporność na leczenie (PD)

CR uzyskano w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022 u odpowiednio 16% i 8,3% chorych. Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model fixed) wskazuje, że CR w analizowanej populacji chorych wystąpił u 14,0% pacjentów (95% CI: 8,1%; 21,1%).

PR uzyskano w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022 u odpowiednio 34% i 50% chorych. Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model fixed) wskazuje, że PR w analizowanej populacji chorych wystąpił u 37,1% pacjentów (95% CI: 28,4%; 46,1%).

SD uzyskano w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022 u odpowiednio 18% i 25% chorych. Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model fixed) wskazuje, że SD w analizowanej populacji chorych wystąpił u 19,1% pacjentów (95% CI: 12,3%; 26,9%).

PD wystąpił w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022 u odpowiednio 28% i 16,7% chorych. Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model fixed) wskazuje, że PD w analizowanej populacji chorych wystąpił u 25,1% pacjentów (95% CI: 17,5%; 33,5%).

Pozostałe oceniane punkty końcowe

U 75% pacjentek leczonych PEMBRO w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020 r.), wystąpiło zmniejszenie rozmiarów guza. W tym samym badaniu (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 05.10.2020 r.) u 63,1% chorych, guz uległ zmniejszeniu o co najmniej 30%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, oszacowana w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), wyniosła 63,2 miesiąca (zakres: 2,9; 63,2). Oszacowane prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej 1, 2, 3 i 4 wynosił odpowiednio: 87%, 71%, 66% i 66%.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, oceniona w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 15.10.2021 r.), wynosiła 2,1 miesiąca (zakres: 1,3; 12,7).

Pembrolizumab – badania obserwacyjne

Liczebność pacjentów uwzględnionych w ramach AKL wnioskodawcy z poszczególnych badań obserwacyjnych: populacje ogólne badań Bernard 2024 (N = 44) i Toboni 2023 (N = 972), podgrupa pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium z badania Bartl 2021 (N = 9), kohorta pacjentek leczonych PEMBRO z badanie ECHO (N = 92), podgrupa pacjentek z nawrotowym EC leczonych PEMBRO z badania Manning-Geist 2022 (N = 972).

ORR raportowane w analizowanych badaniach wynosiło od 55,6% w badaniu Bartl 2021 do 80,4% w badaniu ECHO.

Odpowiedź na leczenie lub utrzymywanie się stabilnej choroby podczas leczenia PEMBRO raportowano u 66,7% pacjentów w badaniu Bartl 2021, 75% pacjentów w badaniu Bernard 2024 oraz 77,8% pacjentów w badaniu Manning-Geist 2022.

Mediana PFS wynosiła 7,0 mies. w badaniu Bartl 2021 i 29,0 mies. w badaniu ECHO, w badaniu Bernard 2024 nie osiągnięto mediany PFS.

Mediany OS wynosiły: 7,5 mies. w badaniu Bartl 2021, 30,0 mies. w badaniu ECHO, 55 mies. w badaniu Bernard 2024. W badaniu Toboni 2023, w którym przeprowadzono analizę w podgrupach wyróżnionych w zależności od mechanizmu nieprawidłowości w genie MLH1 – 41,4 mies. u chorych z hipermetylacją promotora genu MLH1 i 55,9 mies. u chorych z mutacjami germinalnymi lub somatycznymi MLH1.

W badaniu Bernard 2024 raportowano medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie PEMBRO równą 11,5 miesiąca, u poszczególnych pacjentek obserwowano odpowiedzi trwające od 1 do 61 miesięcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pembrolizumab vs. dostarlimab – zestawienie wyników

Porównanie pośrednie PEMBRO vs. DOS zostało przeprowadzone za pomocą zestawienia wyników oceny bezpieczeństwa, raportowanych z obu pierwotnych badaniach klinicznych: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) ogółem oraz TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia wg CTCAE. Przedstawiono wyniki pochodzące z najnowszych publikacji z przedmiotowych badań (O'Malley 2022c i Oaknin 2023).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa PEMBRO vs. DOS [O'Malley 2022c, Oaknin 2023]

Punkt końcowy	n (%)		RR/RD (95% CI)
	PEMBRO (N=94)	DOS (N=153)	
≥1 TRAE	71 (75,5%)	108 (70,6%)	RR = 1,07 (0,92; 1,25), p = 0,3888 RD = 0,05 (-0,06; 0,16), p = 0,3911
≥1 TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia	13 (13,8%)	27 (17,6%)	RR = 0,78 (0,43; 1,44), p = 0,4333 RD = -0,04 (-0,13; 0,05), p = 0,4176
≥1 TRAE prowadzące do przerwania leczenia	8 (8,5%*)	13 (8,5%)	RR = 1,00 (0,43; 2,33), p = 0,9970 RD = 0,00 (-0,07; 0,07), p = 0,9970

Odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE, bez względu na stopień nasilenia, leczonych PEMBRO i DOS wynosiły odpowiednio: 76% i 71%; oszacowany RR = 1,07 (95% CI: 0,92; 1,25), p = 0,3888; różnica nie była IS.

Odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia, leczonych PEMBRO i DOS wynosiły odpowiednio: 14% i 18%; oszacowany RR = RR = 0,78 (95% CI: 0,43; 1,44), p = 0,4333; różnica nie była IS. W żadnym z badań nie odnotowano TRAEs prowadzących do zgonu.

Odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE, prowadzące do przerwania leczenia, leczonych PEMBRO i DOS wynosiły 8,5%; oszacowany RR = 1,00 (95% CI: 0,43; 2,33), p = 0,9970; różnica nie była IS.

Pembrolizumab – badania eksperymentalne

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników dla bezpieczeństwa z badań KEYNOTE-158 i Bellone 2022.

Tabela 20. Podsumowanie wyników AKL – ocena PEMBRO w badaniach klinicznych bez grup kontrolnych: TRAEs

Punkt końcowy	Źródło	% (95% CI)
Ogółem	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	76%
	Bellone 2022	83%
	Metaanaliza (fixed)	77,4% (69,2%; 84,7%)

Punkt końcowy	Źródło	% (95% CI)
W 3-4 st. nasilenia	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	14%
	Bellone 2022	33%
	Metaanaliza (random)	21,3% (5,5%; 43,1%)
Prowadzące do przerwania leczenia	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	8,5%

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE), bez względu na stopień nasilenia, wystąpiło u odpowiednio: 76% i 83% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022.

Ryzyko wystąpienia TRAE u leczonych PEMBR, oszacowane w metaanalizie (fixed-model), wynosi 77,4% (95% CI: 69,2%; 84,7%).

Do najczęściej występujących TRAEs (u >10% pacjentów), w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) należały: świąd (26%), zmęczenie (20%) biegunka (17%), bóle stawów (16%), nudności (14%), niedoczynność tarczycy (14%), wysypka (12%).

Pozostałe często występujące TRAEs, obserwowane w przypadku 5-10% pacjentek: zmniejszenie apetytu, suchość w ustach, nadczynność tarczycy, bóle mięśni, wysypka plamisto-grudkowa, zwiększona aktywność AST, wymioty.

W badaniu Bellone 2022 wystąpiło ogółem 177 TRAEs, większość stanowiły zdarzenia w 1. stopniu nasilenia (n=120) i stopniu 2 nasilenia (n=45). Najliczniej wystąpiły: biegunka (22 zdarzenia), zmęczenie (12 zdarzeń), reakcje związane z wlewem (10 zdarzeń), inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (14 zdarzeń).

TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia

Co najmniej jedno TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia, wystąpiło u odpowiednio: 14% i 33% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022.

Ryzyko wystąpienia TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia u leczonych PEMBR, oszacowane w metaanalizie (model random), wynosi 21,3% (95% CI: 5,5%; 43,1%).

W badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) u ≥ 2 pacjentek wystąpiły następujące TRAEs w 3 stopniu nasilenia: hiperglikemia (2%), zmniejszenie liczby limfocytów (2%), zwiększenie aktywności transaminaz (2%). Dwa zdarzenia TRAEs w 4 stopniu nasilenia (zapalenie jelit i zmniejszenie liczby neutrofilów) wystąpiły u jednej pacjentki (1%).

W badaniu Bellone 2022 obserwowano 11 zdarzeń TRAEs w 3 stopniu nasilenia: biegunkę (n = 3, u 13% pacjentek) i hiperglikemię (n = 3, u 13% pacjentek). Pozostałe TRAEs 3 stopnia stanowiły pojedyncze zdarzenia: nadczynności tarczycy, zmęczenia, zwiększonej aktywności ALP, hipokaliemii oraz „innych zaburzeń skóry i tkanki podskórnej” (n = 1; u 4% pacjentek każde). W 4 stopniu nasilenia wystąpiło jedno zdarzenie: hiperglikemia (n = 1; 4% chorych).

W analizowanych badaniach klinicznych nie raportowano żadnego zgonu spowodowanego TRAE (w 5. stopniu nasilenia).

TRAE ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia, AE o podłożu immunologicznym lub związane z wlewem

Ciężkie TRAE raportowano w badaniu Bellone 2022, 3 zdarzenia: dwa przypadki biegunki (oba w 3 stopniu nasilenia) oraz 1 ciężka nadczynności tarczycy.

TRAE prowadzące do przerwania leczenia raportowano w badaniu KEYNOTE-158: w najbardziej aktualnej analizie (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) wystąpiły u 9% leczonych.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem, niezależnie od związku z leczeniem, raportowano u 30% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.). Najczęściej występowały: niedoczynność tarczycy (16%) i nadczynność tarczycy (7%). U 2 chorych (2%) wystąpienie imAE lub reakcji związanej z wlewem spowodowało przerwanie leczenia (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020 r.). Większość z nich była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Co najmniej jedno imAE lub reakcja związana z wlewem, w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiła u 9% chorych (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.). Nie raportowano żadnego imAE ani reakcji związanej z wlewem w 5 stopniu nasilenia (śmierci).

Pembrolizumab – badania obserwacyjne

Dane pozwalające na ocenę bezpieczeństwa PEMBRO w populacji docelowej przedstawiono badaniu Bartl 2021. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym raportowano u 2 chorych (22,2%): L 1 przypadek zapalenia wątroby 3 stopnia oraz 1 przypadek zapalenia tarczycy 1 stopnia. Szczegółowe omówienie wyników przedstawiono w rozdz. 6.5 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono dodatkowych badań. Opis odnalezionych przez wnioskodawcę badań wtórnych został opisany w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, WHO, FDA oraz ChPL. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronie URPL do dnia 20.06.2024 r. nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR.

20.06.2024 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu PEMBRO zareportowano 60 638 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda (dane na dzień 20.06.2024) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Choroby krwi i układu limfatycznego	3 610
Choroby serca	2 674
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	80
Choroby ucha i błędnika	256
Choroby endokrynologiczne	4 305
Choroby oka	1 322
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 282
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	18 158
Choroby wątroby i dróg żółciowych	3 385
Choroby układu odpornościowego	1 469
Infekcje i choroby pasożytnicze	5 493
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	13 086
Odchylenia w parametrach badań	7 055
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 244
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 353
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9 343

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Choroby układu nerwowego	6 064
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	15
Kwestie związane z produktem	375
Choroby psychiczne	1 743
Choroby nerek i układu moczowego	3 000
Choroby układu rozrodczego i piersi	348
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 486
Choroby skóry i tkanki podskórnej	7 953
Zaburzenia społeczne	442
Procedury chirurgiczne i medyczne	2 156
Choroby naczyniowe	2 543

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zidentyfikowanych przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR, związanych z toksycnością oczu (w tym utratą wzroku, odwarstwieniem siatkówki), z zespołem burzy cytokinowej, z gruźlicą, ze sklerodermą, z twardniejącym zapaleniem dróg żółciowych, z martwiczym zapaleniem powięzi, z zespołem rozpadu guza, z rogowiakiem kolczystokomórkowym.

Po zastosowaniu PEMBRO zareportowano 42 593 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano wystąpienie progresji nowotworu złośliwego (14,6%), zgonu (7,2%) oraz stosowanie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (6,6%).

EMA

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Keytruda przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 22. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda (dane na dzień 20.06.2024) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	3299
Choroby serca	2465
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	67
Choroby ucha i błędnika	145
Choroby endokrynologiczne	7 280
Choroby oka	1 004
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 707
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	10 152
Choroby wątroby i dróg żółciowych	4 158
Choroby układu odpornościowego	1 178
Infekcje i choroby pasożytnicze	4 086
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 212
Odchylenia w parametrach badań	6 447

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 740
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 390
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 850
Choroby układu nerwowego	4 403
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	10
Kwestie związane z produktem	60
Choroby psychiczne	885
Choroby nerek i układu moczowego	3 310
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7 932
Choroby układu rozrodczego i piersi	218
Choroby skóry i tkanki podskórnej	6 094
Zaburzenia społeczne	122
Procedury chirurgiczne i medyczne	824
Choroby naczyniowe	2 640
ŁĄCZNIE	44 571

ChPL

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie

pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności

przerwywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu.

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem

Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków): neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia, łysienie, wysypka,

świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Często (≥1 na 100 przypadków): zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokalcemia, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, wyprysk, bóle kończyn, zapalenie stawów, ostre uszkodzenie nerek, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jednoramienne prospektywne badanie drugiej fazy, KEYNOTE-158. Do porównania pośredniego z komparatorem – dostarlimabem wykorzystano dodatkowo wyniki z jednoramiennego badania GARNET, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu w identycznym wskazaniu. W ramach analizy klinicznej wykazano zbliżoną skuteczność stosowania obydwu terapii.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest ograniczona ilość dowodów: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, tylko jedno badanie kliniczne. Nie odnaleziono również opublikowanych badań porównujących wnioskowaną technologię medyczną z komparatorem.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną wnioskodawcy i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w ramach programu lekowego”.

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania pembrolizumabu do technologii medycznej aktualnie refundowanej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” we wnioskowanym wskazaniu - dostarlimabu. Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Wnioskodawca brak wykonanej analizy z perspektywy wspólnej tłumaczy brakiem współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, tj. wyniki analiz z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej są tożsame.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, z ang. cost-minimization analysis).

Model analizy

AE wnioskodawcy została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel. W ramach AE wnioskodawcy została wykonana analiza podstawowa oraz jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości. Bazując na ocenie kryteriów AIC i BIC wnioskodawca uznał, że najlepszym dopasowaniem cechuje się model wykładniczy, natomiast na podstawie wizualnej oceny dopasowania jako najlepszy model uznano model log-logistyczny. Przyjęty model parametryczny odniesiono również do obliczeń w ramieniu dostarlimabu. W modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

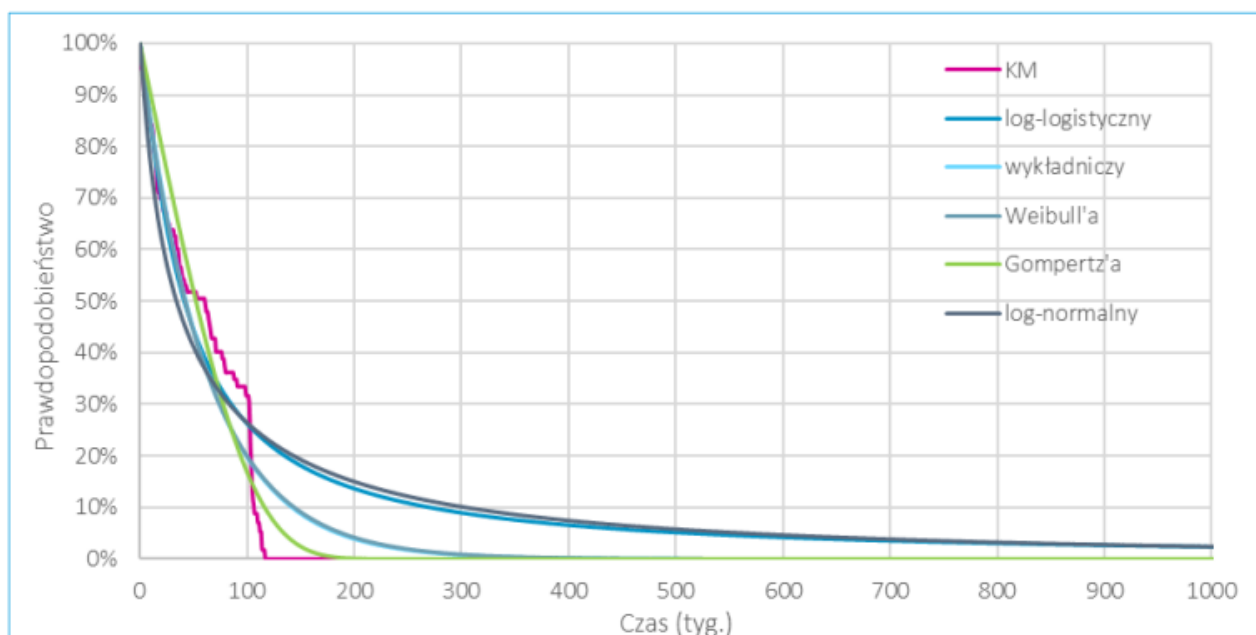
Horyzont czasowy

W AE w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Ze względu na typ analizy (CMA) w obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków oraz koszty związane z podaniem leków. Czas trwania leczenia dla obydwu leków jest z założenia identyczny. Wybór właściwych modeli parametrycznych został przedstawiony w rozdziale 4.3 AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono dostosowane krzywe (najlepsze dopasowanie - model log-logistyczny).



Rysunek 3. Modele parametryczne dopasowane do krzywej Kaplan'a-Meier'a czasu trwania leczenia

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty porównywanych interwencji (pembrolizumab, dostarlimab),
- koszty podania leków,
- koszty identyfikacji MSI-H/dMMR,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie pominięto koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie oraz odstąpiono również od szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Cena leku Keytruda wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Jako źródła danych kosztowych uwzględniono informację od wnioskodawcy (dot. ceny leku Keytruda), obwieszczenie MZ, platformę zakupową dla podmiotów publicznych, zarządzenia NFZ oraz obwieszczenie MZ dot. ceny leku Jemperi.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na wykazaną w AKL wnioskodawcy równorzędność terapeutyczną porównywanych technologii, w ramach modelowania AE przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w związku z czym w AE wnioskodawcy nie uwzględniono parametrów użyteczności.

Dyskontowanie

W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów. W związku z typem analizy (CMA) nie przyjęto dyskontowania dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto 2 scenariusze: 0% dla kosztów, stopa dyskonta kosztów równa 6%.

Tabela 23. Podsumowanie parametrów wykorzystanych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry globalne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	2 lata (24 miesiące)	Założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 tydzień (7 dni)	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5%	AOTMiT 2016
Parametry kosztowe		
	Z RSS: zł/mg	MZ 18/03/2024, dane od Wnioskodawcy

Keytruda 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, cena za 1 mg	Bez RSS: [REDACTED]	
Koszt Jemperli 500 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, cena za 1 mg	55,35 zł/mg	
Koszty podania pembrolizumabu i dostarlimabu	798,22 zł /cykl immunoterapii	NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR	5 782,92 zł	NFZ 7/2024/DGL, NFZ 142/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.7.2023
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	Rok 1: 5 416,59 zł	NFZ 7/2024/DGL, AOTMiT WT.543.7.2023
	Rok 2: 2 660,74 zł	
Zużycie zasobów		
Schemat dawkowania pembrolizumabu	• 200 mg co 21 dni (3 tyg.)	ChPL Keytruda
	• 400 mg co 42 dni (6 tyg.)	
Schemat dawkowania dostarlimabu	500 mg co 3 tyg. przez pierwsze 4 cykle [^] , następnie 1 000 mg co 6 tyg.	ChPL Jemperli
Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne schematy leczenia pembrolizumabem	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Krzywa czasu leczenia TTTD	Model log-logistyczny	Założenie własne

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Z uwzględnieniem RSS:

Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [REDACTED] w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Koszty immunoterapii stanowią główną różniącą składową kosztów. Średni całkowity koszt podania pembrolizumabu jest [REDACTED]. Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR oraz diagnostyki i monitorowania nie różnią się.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z RSS

Kategoria kosztu	PEMBR	DOS	Koszty inkrementalne. PEMBRO vs. DOS
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR [PLN]	[REDACTED]	5 783	[REDACTED]
Koszt leku Keytruda [PLN]	[REDACTED]	0	[REDACTED]
Koszt leku Jemperli [PLN]	[REDACTED]	495 755	[REDACTED]
Koszty podania leków [PLN]	[REDACTED]	8 633	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	[REDACTED]	4 493	[REDACTED]
Łącznie [PLN]	[REDACTED]	514 664	[REDACTED]

Bez uwzględnienia RSS:

Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 545,8 tys. PLN w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest wyższy o 31,2 tys. PLN (o 6,1%) w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej bez RSS

Kategoria kosztu	PEMBR	DOS	Koszty inkrementalne PEMBRO vs. DOS
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR [PLN]	5 783	5 783	0
Koszt leku Keytruda [PLN]	523 166	0	523 166
Koszt leku Jemperli [PLN]	0	495 755	-495 755
Koszty podania leków [PLN]	12 406	8 633	3 773
Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	4 493	4 493	0
Łącznie [PLN]	545 849	514 664	31 185

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zdaniem analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W związku z powyższym cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W niniejszym rozdziale wynikiem analizy progowej będzie cena maksymalna.

W związku z tym wyniki analizy progowej przedstawiono łącznie dla obu wariantów.

Maksymalna cena zbytu netto leku Keytruda . Maksymalna cena hurtowa brutto została oszacowana na z uwzględnieniem proponowanego RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono ją w wariantach z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS. Wyniki testowanych parametrów w ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach 8.1 i 8.2 AE wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości testowano 12 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, aby sprawdzić jego wpływ na wyniki analizy. Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (dla wariantu z i bez RSS), dla wariantów, które najbardziej wpłynęły na koszty.

W każdym wariantcie AE wnioskodawcy, z uwzględnieniem RSS, leczenie pembrolizumabem było opcją immunoterapii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR w porównaniu z dostarlimabu. Największą zmianę wyników inkrementalnych zaobserwowano przy nieuwzględnieniu krzywej czasu leczenia w obu ramionach analizy , a także w wariantach zakładających obniżenie ceny dostarlimabu o 20% i 30% . W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała .

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (wariant z RSS)

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta [PLN]			Różnica kosztów [PLN]	Progowa CZN [PLN]	Progowa CHB [PLN]
		PEMBRO	w tym Keytruda	DOS			
0	Analiza podstawowa			514 664			
4	Rzeczywista intensywność dawkowania PEMBRO i DOS równa 90%			514 664			

9	Obniżenie ceny dostarlimabu o 20%			415 513			
10	Obniżenie ceny dostarlimabu o 30%			365 938			
12	Nieuwzględnienie krzywej czasu leczenia TTTD			1 002 011			

W wariancie bez RSS leczenie pembrolizumabem było droższą opcją immunoterapii nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR w porównaniu do dostarlimabu, z wyjątkiem wariantu, w którym uwzględniono RDI na poziomie 90% w obu ramionach (znaczący spadek inkrementalnego kosztu względem wariantu podstawowego - o 167,8%). Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego uzyskano po obniżeniu ceny jednostkowej dostarlimabu o 30% (wzrost o 476,9%) oraz o 20%. Znaczną różnicę odnotowano również w wariancie nieuwzględniającym krzywej czasu leczenia TTTD (wzrost kosztu inkrementalnego o 102,7%). W pozostałych wariantach zmiana nie przekraczała 11%.

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS)

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta [PLN]			Różnica kosztów [PLN]	Progowa CZN [PLN]	Progowa CHB [PLN]
		PEMBRO	w tym Keytruda	DOS			
0	Analiza podstawowa	545 849	523 166	514 664	31 185	12 262	14 038
4	Rzeczywista intensywność dawkowania PEMBRO i DOS równa 90%	493 532	470 850	514 664	-21 132	13 625	15 598
9	Obniżenie ceny dostarlimabu o 20%	545 849	523 166	415 513	130 336	9 791	11 209
10	Obniżenie ceny dostarlimabu o 30%	545 849	523 166	365 938	179 911	8 555	9 794
12	Nieuwzględnienie krzywej czasu leczenia TTTD	1 065 227	1 027 019	1 002 011	63 216	12 237	14 009

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów ze względu na wykazaną równorzędność technologii wnioskowanej z komparatorem
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 2-letni.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na typ analizy nie przeprowadzono dyskontowania efektów zdrowotnych. Przeprowadzono natomiast dyskontowanie kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „W obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Keytruda uwzględniono możliwość zastosowania schematu dawkowania pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie (Q3W) oraz 400 mg co 6 tygodni (Q6W). W badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium nie stosowano schematu Q6W, który jest również możliwy do stosowania w terapii produktem leczniczym Keytruda. (...)”
- „Cenę dostarlimabu przyjętą w obliczeniach oszacowano wykorzystując dane opublikowane w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2024 r. (MZ 11/12/2023). Identyczną cenę za miligram substancji czynnej otrzymano wykorzystując dane przetargowe odnalezione na stronie www.platformazakupowa.pl, na podstawie których określono cenę za miligram leku równy 55,35 zł. Jednakowa cena może świadczyć o istnieniu instrumentu dzielenia ryzyka niepolegającego na obniżeniu ceny opakowań dostarlimabu (mechanizm rabatowy). Ponadto ze względu na krótki okres refundacji dostarlimabu w ramach programu lekowego B.148 obecnie brak jest alternatywnych źródeł umożliwiających obliczenie ceny jednostkowej dostarlimabu. (...)”
- „Kalkulacje przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy minimalizacji kosztów uwzględniają krzywą czasu leczenia TTTD estymowaną na podstawie krzywej Kaplan'a-Meier'a ToT (z ang. Time on Treatment) dla populacji kobiet z rakiem endometrium z badania KN-158. Model parametryczny stanowi jedynie przybliżenie rzeczywistego czasu leczenia pacjentek, przez co może generować pewną niepewność obliczeń. (...)”
- „W analizie ekonomicznej przyjęto konserwatywnie, że podanie pembrolizumabu i dostarlimabu odbywa się zgodnie z planowanym dawkowaniem leków określonym w ChPL Keytruda i ChPL Jemperli, co może zawyżać wyniki analizy. (...)”
- „(...) w trakcie przeszukiwania publikacji dotyczących porównywanych interwencji nie odnaleziono danych określających rzeczywiste dawkowanie obu interwencji w leczeniu raka endometrium. (...)”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów, powołując się wykazaną równorzędność technologii wnioskowanej z komparatorem. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy jako komparator dla terapii pembrolizumabem uwzględniono dostarlimab – lek aktualnie refundowanej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” we wnioskowanym wskazaniu. Przyjęte podejście jest prawidłowe.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Po aktualizacji analiz, w modelu korzystano z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad AWA, tj. Obwieszczenia z 17 czerwca 2024 r oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku.

Głównymi ograniczeniami AE były m.in.: fakt, iż badaniu rejestracyjnym dla pembrolizumabu w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium nie był stosowany schemat Q6W oraz, że nie zostały odnalezione dane określające rzeczywiste dawkowanie obu interwencji w leczeniu raka endometrium.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu.

W ramach modelowania AE przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), w związku z czym w AE wnioskodawcy nie uwzględniono parametrów użyteczności.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie za wyniki wartości zerowych lub skrajnych, testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizy kodu programu. Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów przy założeniu skrajnych wartości poszczególnych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości.

Ze względu na typ analizy (CMA) nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji w celu zestawienia ich z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu znalezienia innych badań farmakoekonomicznych dotyczących monoterapii pembrolizumabem w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR. W ramach analizy konwergencji odnaleziono 3 badania ekonomiczne oraz 3 analizy HTA zgodne z kryteriami włączenia do niniejszej analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne z wykorzystaniem aktualnie obowiązującego RSS dla leku Jemperli.

Poniżej przedstawiono wyniki z zaproponowanym RSS Keytruda oraz nie uwzględniając RSS.

Z uwzględnieniem RSS:

Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [redacted] w przypadku pembrolizumabu i [redacted] w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [redacted] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej z RSS

Kategoria kosztu	PEMBR	DOS	Ink. PEMBRO vs. DOS
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR [PLN]	[redacted]	5 783	[redacted]
Koszt leku Keytruda [PLN]	[redacted]	0	[redacted]
Koszt leku Jemperli [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków [PLN]	[redacted]	8 633	[redacted]

Kategoria kosztu	PEMBR	DOS	Ink. PEMBRO vs. DOS
Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]		4 493	
Łącznie [PLN]			

Bez uwzględnienia RSS:

Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, bez uwzględnienia RSS, wyniósł 545,8 tys. PLN w przypadku pembrolizumabu i [REDACTED] w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej bez RSS

Kategoria kosztu	PEMBR	DOS	Ink. PEMBRO vs. DOS
Koszty identyfikacji MSI-H/dMMR [PLN]	5 783	5 783	0
Koszt leku Keytruda [PLN]	523 166	0	523 166
Koszt leku Jemperli [PLN]	0		
Koszty podania leków [PLN]	12 406	8 633	3 773
Koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	4 493	4 493	0
Łącznie [PLN]	545 849		

Progowa cena zbytu netto leku Keytruda przy wyżej wymienionych założeniach wynosi [REDACTED]. Progowa cena hurtowa brutto wynosi [REDACTED] niż wnioskowana cena z uwzględnieniem proponowanego RSS.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS stosowanie PEMBRO jest [REDACTED] niż DOS, z perspektywy NFZ (tożsamą z wspólną). W wariantcie bez uwzględnienia RSS stosowanie PEMBRO jest bardziej kosztowne niż DOS.

W wariantcie z RSS koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem. W wariantcie bez RSS koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Maksymalna cena zbytu netto leku Keytruda [REDACTED]

Wykonana przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało: obniżenie ceny dostarlimabu o 20% i 30%, nieuwzględnienie krzywej czasu leczenia TTTD oraz rzeczywista intensywność dawkowania PEMBRO i DOS równa 90%. W każdym wariantcie AE wnioskodawcy, z uwzględnieniem RSS, leczenie pembrolizumabem było [REDACTED] opcją immunoterapii, niż leczenie dostarlimabem. W wariantcie bez RSS leczenie pembrolizumabem było droższą opcją immunoterapii w porównaniu do dostarlimabu, z wyjątkiem wariantu, w którym uwzględniono RDI na poziomie 90% w obu ramionach.

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono również koszty związane z refundacją leku Jemperli zgodnie z zapisem obowiązującego tego leku instrumentu dzielenia ryzyka. Zgodnie z uwzględnionymi danymi koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem, z uwzględnieniem RSS. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem, bez uwzględnienia RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)”.

AWB wnioskodawcy zostało przeprowadzone w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

W związku z wnioskowanym sposobem refundowania leku Keytruda i braku współpłacenia przez pacjenta, wnioskodawca przeprowadził analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu nowym uwzględniono wprowadzenie do refundacji leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu. W wariantach minimalnym i maksymalnym zmienną stanowił odsetek pacjentów chorych na EC z MSI-H/dMMR. W scenariuszu istniejącym wyliczone zostały wydatki całkowite płatnika publicznego dotyczące obecnej sytuacji refundacyjnej naliczane w populacji docelowej.

W ramach AWB wnioskodawcy, dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. W jej ramach testowano 12 różnych scenariuszy, które uwzględniały alternatywne wartości m.in. kosztów, modelowania, wielkości populacji i udziałów schematów leczenia uwzględnionych w analizie.

W modelu uwzględniano w momencie rozpoczęcia horyzontu chorych charakteryzujących się zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca populację docelową oszacowywał w siedmiu etapach. Roczny wskaźnik zachorowalności na raka trzonu macicy oszacowano na podstawie danych KRN z lat 1999-2019. W analizie wnioskodawcy, ze względu na sposób raportowania zachorowań na raka przez KRN, wykorzystano dane dla populacji kobiet od 15 roku życia. Dane z KRN porównano z danymi przedstawionymi w raporcie Globocan 2020, gdzie stwierdzono prawie 1,5 razy częstsze zachorowania na raka trzonu macicy. Wnioskodawca uwzględnił ten współczynnik w ramach oszacowania populacji chorych w horyzoncie analizy wpływu na budżet. Odsetek pacjentek chorych na raka trzonu macicy, u których diagnozuje się rak endometrium oszacowano na podstawie raportu Henley 2018.

Następnie wnioskodawca ograniczył populację do pacjentek z rakiem w stadium zaawansowanym (FIGO III lub IV). W celu oszacowania odsetka pacjentek w stadium III oraz IV wykorzystano wartość średnią z trzech odnalezionych publikacji. W celu określenia odsetka pacjentek w stadium III oraz IV, u których dojdzie do nawrotu choroby wykorzystano dane przedstawione w publikacji Michalak 2020.

Odsetek pacjentek, u których stosowano chemioterapię opartej na platynie w ramach I linii leczenia przyjęto na podstawie odnalezionego przez wnioskodawcę abstraktu konferencyjnego Prabhu 2023, w którym opisano wyniki wieloośrodkowego badania retrospektywnego Endometrial Cancer Health Outcomes-Europe-1st-Line (ECHO-EU-1L - dane z lat 2016-2020).

Odsetek chorych na nawrotowego lub zaawansowanego EC, które kwalifikują się do 2. linii leczenia przyjęto na 29% w oparciu o wyniki brytyjskiego badania obserwacyjnego real-world Heffernan 2022 – dane z lat 2013-2018.

W analizie podstawowej przyjęto odsetek pacjentek z obecnością dMMR lub MSI-H na poziomie . Alternatywne odsetki z dwóch innych odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano w ramach przygotowania wariantów skrajnych analizy. Komentarz analityka Agencji: wątpliwości dotyczące metodyki oszacowywania populacji przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.

W AWB wnioskodawcy przepływ pacjentek stosujących lek Keytruda w dwurocznym horyzoncie analizy przyjęto na podstawie dopasowanego modelem log-logistycznym, w ramach analizy ekonomicznej, czasu trwania leczenia. W ramach badania klinicznego uzyskano medianę okresu obserwacji dwóch lat. Nie testowano w ramach analizy wrażliwości wpływu na analizę podstawową przyjęcia rzeczywistych wartości dotyczących czasu leczenia pacjentek z badania rejestracyjnego KEYNOTE-158.

W ramach wariantów minimalnego oraz maksymalnego przyjęto alternatywne wartości dotyczące odsetków chorych z potwierdzoną dMMR/MSI-H – 15% z badania Ogando 2022 w wariantcie minimalnym i 30% z badania Maiorano 2022 w wariantcie maksymalnym.

Tabela 31. Oszacowanie populacji docelowej

Parametr	Sposób oszacowania populacji	I rok	II rok
Prognozowana liczba rozpoznań ICD-10: C54 „Nowotwór złośliwy trzonu macicy”	-	7 482	7 631
Prognozowana liczba rozpoznań ICD-10: C54 - korekta o dane Globocan 2020+	x 1,46	10 959	11 177
Liczba chorych z rakiem endometrium	96,1%	10 533	10 742
Udział chorych w stadium zaawansowania I/II FIGO	81,1%	8 541	8 711
Udział chorych z nawrotem choroby ze stadium I/II FIGO	25,8%	2 201	2 245
Udział chorych w stadium zaawansowania III/IV FIGO	18,9%	1 992	2 032
Łącznie pacjentek w stadium FIGO III/IV (de novo + nawrót choroby)	-	4 193	4 277
Liczba pacjentek poddanych 1L CTH-Pt	93%	3 901	3 979
Liczba chorych poddanych terapii 2L	29,3%	1 141	1 164
Testowanie w kierunku MSI-H/dMMR			
Udział chorych na EC z MSI-H/dMMR			

Udziały

Udziały stosowania chemioterapii oraz immunoterapii w populacji wnioskowanej przyjęto na podstawie . Wnioskodawca założył, iż lek Keytruda będzie wyłącznie przejmował udziały stosowania dostarlimabu.

W związku z dynamicznie zmieniającym się udziałem stosowania pembrolizumabu w ciągu horyzontu analizy, wyliczono średnią roczną liczbę pacjentów, u których stosowany będzie pembrolizumab. Komentarz analityka Agencji: wątpliwości dotyczące metodyki oszacowywania przejęcia udziałów rynkowych przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.

Koszty

W BIA uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty identyfikacji MSI-H/dMMR,

- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Pozostałe koszty, dotyczące skuteczności leczenia, takie jak koszty leczenia po progresji, opieki terminalnej, zostały pominięte z uwagi na brak wykazanych istotnych różnic skuteczności klinicznej między pembrolizumabem a dostarlimabem. Ceny jednostkowe w analizie kosztów zaciągnięto z danych NFZ, MZ oraz danych przetargowych. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący technologię w scenariuszu nowym (min; max)		

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków	92,66	121,44		
Koszty leku Keytruda	0	0		
Koszty podania leków	2,26	2,66		
Koszty monitorowania i diagnostyki	0,98	1,15		
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	1,25	1,28		
Koszty sumaryczne	97,16	126,52		
Scenariusz nowy				
Koszty leków	93,89	124,22		
Koszty leku Keytruda	19,61	49,15		
Koszty podania leków	2,38	2,99		
Koszty monitorowania i diagnostyki	0,98	1,15		
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	1,25	1,28		
Koszty sumaryczne	98,51	129,63		
Koszty inkrementalne				
Koszty leków	1,23	2,77		
Koszty leku Keytruda	19,61	49,15		
Koszty podania leków	0,12	0,33		
Koszty monitorowania i diagnostyki	0	0		
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	0	0		
Koszty sumaryczne	1,35	3,11		

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą [] oraz [] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [] stanowią koszty pembrolizumabu. W wariantcie z RSS, w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym

wskazaniu, generowane będą [REDAKTOWANE]
odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą 97,16 mln PLN, i 126,52 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio 19,61 mln i 49,15 mln PLN stanowią koszty pembrolizumabu. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: 1,35 mln i 3,11 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania populacji opierały się głównie na danych polskich oraz badaniach obserwacyjnych z Wielkiej Brytanii i USA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Na podstawie danych przedstawionych [REDAKTOWANE] oraz założenia, iż pembrolizumab i dostarlimab są terapiami równorzędnymi. Wątpliwość budzi założenie o udziałach chemioterapii w oszacowanej populacji wnioskowanej, w ramach której uwzględniono udział populacji kwalifikującej się immunoterapii. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z uzyskanymi danymi NFZ do końca 2023 roku nie sprawozdano refundacji leku Jemperli dla żadnego pacjenta, zatem nasycenie rynku inhibitorami PD-L1 może trwać dłużej niż założono.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych, ze względu na krótki okres istnienia programu lekowego B.148 (wrzesień 2023 r.)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy. Nie pokrywa natomiast zużycia oszacowanego w ramach analizy z uwzględnieniem wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 12 scenariuszy.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej AE Keytruda 2024, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu,

w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym.;

- Wśród ograniczeń należy również zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej, wynikające z braku danych dotyczących testowania w kierunku obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) w warunkach polskich. Dane zagraniczne przedstawiają natomiast dużą rozbieżność w ocenie liczebności chorych na EC z MSI-H/dMMR (na podstawie przeprowadzonego przeszukania zasobów Internetu – od 15% w badaniu real-world Ogando 2022 do 30% w przeglądzie Maiorano 2022).
- Dodatkowo należy również zwrócić uwagę na ograniczenie dotyczące prognozowanej struktury rynkowej. Dostarlimab został objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego z początkiem września 2023 r., zatem nie ma jeszcze dostępnych danych NFZ dotyczących liczby pacjentek, które otrzymały leczenie w ramach programu lekowego B.148. Udziały uwzględnionych terapii obliczono więc w oparciu o dane zagraniczne, dostarczone przez Wnioskodawcę, co obarczone jest niepewnością”.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawcy zwrócono uwagę na wątpliwą metodykę ograniczania populacji, w której lek Keytruda będzie stosowany, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji technologii medycznej. Wnioskodawca wykorzystał dane umieszczone w publikacji Heffernan 2022, za pomocą których oszacował populację pacjentek kwalifikujących się do 2 linii. Zgodnie z treścią protokołu badania Heffernan 2022, celem badania było stworzenie kohorty historycznej odpowiadającej populacji z badaniu GARNET – populacja A1 (z obecnością mutacji dMMR/MSI-H). Zgodnie z powyższym zdaje się, że populacja uwzględniona w publikacji powinna już zawierać populację z obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi zaznaczył, że protokół odnaleziony przez analityków Agencji dotyczy badania obserwacyjnego IV fazy, którego Heffernan 2022 jest częścią. W ramach badania IV fazy próbowano wyodrębnić populację zgodną z populacją z badania GARNET, jednak ze względu na niski odsetek pacjentek z EC w Wielkiej Brytanii badanych pod względem obecności mutacji dMMR/MSI-H ograniczenie badania to tejże populacji było utrudnione. Jednocześnie zaznacza się w protokole badania, iż ocena porównawcza między populacjami posiadającymi mutacje oraz nieposiadającymi mutacji zostanie wykonana w ramach podgrupy GARNET.

W ramach badania Heffernan 2022 oszacowano iż w latach 2013-2018 zdiagnozowano 45 494 pacjentek z EC. Spośród nich 12 058 (26,5%) miało zaawansowany lub nawrotowy EC. W badaniu następnie oszacowano, iż 3 415 (28,3%) pacjentek kwalifikuje się do leczenia za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych (ICI, ang. immune-checkpoint inhibitor), do których należy technologia wnioskowana oraz komparator. Wnioskodawca wykorzystał badanie Heffernan 2022 w celu oszacowania odsetka pacjentek, która przyjmie drugą linię leczenia – to był następny etap oszacowywania populacji w badaniu. W ramach tego etapu stwierdzono, że do drugiej linii kwalifikuje się 999 (29,3%) pacjentek spośród 3 415 kwalifikujących się do leczenia ICI.

Na etapie przedstawiania zmian udziałów rynkowych poszczególnych technologii w przyszłych latach refundacji w ramach BIA, wnioskodawca uwzględnił chemioterapię jako technologię stanowiącą składową wszystkich schematów leczenia w oszacowanej populacji wnioskowanej – w ramach której uwzględniono już populację kwalifikującą się do leczenia immunoterapią. Zatem nie jest znany odsetek populacji, która przyjmie drugą linię leczenia, nie uwzględniając kwalifikowania się tej populacji do leczenia ICI.

Największym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach wykonanej przez wnioskodawcę scenariuszowej analizy wrażliwości testowano 12 scenariuszy (2 pary powtarzają założenia), w ramach których sprawdzano wpływ poszczególnych uwzględnionych kategorii kosztowych, alternatywne dawkowanie pembrolizumabu, uwzględnienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem pembrolizumabu, alternatywnym naliczaniem kosztów opieki terminalnej oraz testowanie alternatywnych udziałów substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W wariancie z RSS przyjęcie powyższych scenariuszy nie zmienia wnioskowania [REDACTED]. Zmiany wyników w analizie wrażliwości w porównaniu do analizy podstawowej wynoszą [REDACTED].

Warianty minimalny i maksymalny polegały na przyjęciu alternatywnych odsetków diagnozowania w populacji chorych dMMR/MSI-H. Szczegółowe wyniki dla wariantu uwzględniającego RSS przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki inkrementalne wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego (z uwzględnieniem RSS)

Rok analizy	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	I	II	I	II	I	II
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leku Keytruda	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z przyjętymi założeniami dla wariantów minimalnego i maksymalnego, [REDACTED].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne z wykorzystaniem aktualnie obowiązującego RSS dla leku Jemperli. [REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki uwzględniając oraz nie uwzględniając RSS dla leku Keytruda.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mIn PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
W tym koszty leku Keytruda	0 zł	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	2,26	2,66	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania i diagnostyki	0,98	1,15	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	1,25	1,28	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty leków	■	■	■	■
W tym koszty leku Keytruda	19,61	49,15	■	■
Koszty podania leków	2,38	2,99	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	0,98	1,15	■	■
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	1,25	1,28	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty leków	■	■	■	■
W tym koszty leku Keytruda	19,61	49,15	■	■
Koszty podania leków	0,12	0,33	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	0	0	■	■
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	0	0	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą ■ oraz ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą ■, i ■ odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio ■ stanowią koszty pembrolizumabu. W wariancie z RSS, w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu, generowane będą ■ dla płatnika publicznego i wyniosą one: ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą ■ i ■ odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio 19,61 mln i 49,15 mln PLN stanowią koszty pembrolizumabu. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: ■ i ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Tabela 37. Wyniki inkrementalne wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego z uwzględnieniem założeń obliczeń własnych (z RSS)

Rok analizy	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	I	II	I	II	I	II
Koszty leków	■	■	■	■	■	■
W tym koszty leku Keytruda	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■	■	■	■
Koszty identyfikacji dMMR/MSI-H	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z przyjętymi założeniami dla wariantów minimalnego i maksymalnego, ■

Dodatkowo w ramach obliczeń własnych uwzględniono dane populacyjne NFZ – całkowitą populację pacjentek z rozpoznaniem C54, które otrzymały co najmniej jedną chemioterapię. Następnie uwzględniono zgodnie z założeniami wnioskodawcy 29% odsetek pacjentek, które kwalifikują się do leczenia w II linii oraz 26% odsetek pacjentek z potwierdzoną zmianą genetyczną. Wielkość populacji oszacowanej z danych NFZ oraz populacji

oszacowanej przez wnioskodawcę różni się o mniej niż 5%, zatem odstąpiono od przedstawiania dokładnych wyników wpływu na budżet.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pacjentek z EC z dMMR/MSI-H, uwzględniając zaproponowany RSS, będzie wiązać się [REDACTED] dla Płatnika publicznego o [REDACTED] w I i II roku.

W ramach obliczeń własnych Agencji wykazano, iż w wariancie z RSS wprowadzenie do refundacji leku Keytruda we wnioskowanej populacji [REDACTED] odpowiednio w I i II roku.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Ograniczeniem, zdaniem Agencji, jest zaciągnięcie danych przez wnioskodawcę dotyczących odsetka pacjentek stosujących drugą linię leczenia z badania Hffernan 2022. W badaniu Heffernan 2022 niejednoznacznie określono, czy kwalifikowano do badania pacjentki z zmianami dMMR/MSI-H. Dodatkowo na wcześniejszym etapie określania odsetka pacjentek, które stosowały leczenie w drugiej linii, w badaniu Heffernan 2022, brano pod uwagę wyłącznie pacjentki, które kwalifikują się do leczenia za pomocą immunoterapii. W AWB wnioskodawcy ograniczono populację wnioskowaną do populacji kwalifikującej się do leczenia za pomocą immunoterapii na późniejszym etapie, co może powodować niedoszacowania rzeczywistej liczebności populacji, w której stosowany będzie lek Keytruda. Większość oszacowań liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie danych z badań polskich oraz pochodzących z USA i Wielkiej Brytanii.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z wnioskowanym i obecnie obowiązującym zapisem Programu Lekowego Jemperli oraz Keytruda mają być refundowane w ramach tego Programu Lekowego wyłącznie w populacji dMMR/MSI-H. W ramach badań przy kwalifikacji do programu nie wymienia się badań genetycznych pozwalających na rozpoznanie owych mutacji. Zdaniem analityków Agencji, takie badania powinny być wykonywane wśród wszystkich pacjentek, które spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do Programu Lekowego.

Dwóch ekspertów, od których otrzymano opinie, zgłosiło uwagi do zapisu kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Profesor Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, proponuje dodać punkt „nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa”. Profesor Włodzimierz Sawicki, Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej natomiast zaznacza iż: „Zapis: ”wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę: należy zmienić na „wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego platynę. Zgodnie z CHPL leku wcześniejszy schemat chemioterapii nie musi być dwuskładnikowy. Ze względu na wiek populacji kobiet najczęściej chorujących na raka endometrium i z praktyki klinicznej wynika że nie zawsze możliwe jest zastosowanie dwuskładnikowego schematu chemioterapii co z kolei uniemożliwi włączenie immunoterapii”.

Dodatkowo Agencja poprosiła ekspertów o opinię w zakresie zmiany zapisu obowiązującego programu lekowego B.148, która obejmuje również obecnie refundowaną substancję – dostarlimab. Zmiana dotyczy zapisu w kryteriach kwalifikacji do programu „niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii”. Zdaniem obydwu ekspertów klinicznych zmiana ta jest zasadna również dla substancji dostarlimab.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii, w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.06.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Keytruda, pembrolizumab, endometrial, MSI-H, dMMR. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne warunkowe NICE 2023, SMC 2023 oraz CADTH 2023 oraz 3 rekomendacje negatywne HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu wcześniej leczony rak endometrium, dróg żółciowych, jelita grubego, żołądka lub jelita cienkiego z dużą niestabilnością mikrosatelitarną lub niedoborem naprawy niedopasowania

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	<p>Pembrolizumab zaleca się jako opcję leczenia nowotworów z wysokim niedoborem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) lub niedoborem naprawy niedopasowania (MMR) u dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany lub nawracający rak endometrium, w którym wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii opartej na pochodnych platyny, u której nie można zastosować chirurgicznego leczenia ani radioterapii • nieoperacyjny lub przerzutowy rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, w którym doszło do progresji w trakcie lub po 1 terapii • raka jelita grubego po leczeniu skojarzonym fluoropirymidyną, tylko jeśli nie mogą stosować niwolumabu z ipilimumabem. <p>Jest to zalecane wyłącznie, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowania pembrolizumabu będzie kończyć się po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej, jeśli nowotwór wykazuje progresję oraz • wnioskodawca udostępni lek zgodnie z umową handlową.
SMC 2023	<p>Keytruda jest dopuszczona do stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p>W dwóch jednoramiennych badaniach fazy II pembrolizumab wykazał się odsetkiem obiektywnych odpowiedzi na poziomie od 34% do 56% u pacjentów z guzami MSI-H lub dMMR.</p> <p>Niniejsza rada ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów do pacjentów w Szkocji (PAS) NHSScotland, zapewniającego wyniki w zakresie opłacalności, na których oparto decyzję, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>
AMWSG 2022	Wyłączone z oceny, ze względu na przeprowadzaną ocenę NICE

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2023	<p>Rekomendacja pozytywna z warunkami.</p> <p>Komisja pERC zaleca, aby pembrolizumab był refundowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium MSI-H lub dMMR, u których po wcześniejszym leczeniu nastąpiła progresja nowotworu i dla których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia, jedynie jeżeli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pembrolizumabem powinno być refundowane wyłącznie u dorosłych pacjentek z nieresekcyjnym lub z przerzutami rakiem endometrium MSI-H lub dMMR, u których doszło do progresji nowotworu po wcześniejszym leczeniu lub które nie tolerują wcześniejszego leczenia. • Dobry stan zdrowia (rozważa się refundację w stanie ECOG 2) • Pacjent nie mógł stosować wcześniej inhibitorów PD-1 lub PD-L1, mieć aktywnych przerzutów do OUN lub aktywnej choroby autoimmunologicznej • Dyskontynuacja leczenia powinna być oparta o połączenie progresji klinicznej oraz radiologicznej i/lub stwierdzenia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem pembrolizumabu • Pembrolizumab powinien być refundowany dla stosowania nie dłużej niż 2 lata • Pembrolizumab powinien być przepisywany w ambulatoryjnej poradni onkologicznej, leczenie powinno być nadzorowane i prowadzone w instytucjach posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie prowadzenia terapii systemowej. • Pembrolizumab nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi terapiami systematycznymi kierowanymi na EC z dMMR lub MSI-H • Powinna zostać obniżona cena leku
IQWiG 2022	Dodatkowa korzyść nie została udowodniona
HAS 2023	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Brak zgody na refundację preparatu Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworami MSI-H lub dMMR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany lub nawracający rak endometrium, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu terapią zawierającą platynę w dowolnym trybie i które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; • nieoperacyjny lub przerzutowy rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu. <p>Uwzględniając</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkość choroby i jej rozpowszechnienie, częściowo zaspokajaną potrzebę medyczną, • brak dowodów na dodatkowy wpływ na zachorowalność – śmiertelność lub jakość życia • ze względu na brak solidnych danych porównawczych w odniesieniu do klinicznie istotnych komparatorów oraz • brak danych pozwalających ocenić wpływ na jakość życia i świadczenie opieki. <p>jest mało prawdopodobne, aby lek Keytruda (pembrolizumab) odznaczał się dodatkowym wpływem na zdrowie publiczne.</p> <p>Biorąc pod uwagę wszystkie te elementy, Komitet uznaje, że rzeczywiste korzyści kliniczne ze stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii są niewystarczające we wszystkich wskazaniach</p>
PBAC 2022/2023	<p>PBAC nie zalecił umieszczenia pembrolizumabu w wykazie do stosowania w monoterapii u pacjentek z rakiem endometrium z niedoborem naprawy niedopasowania DNA (dMMR). PBAC uznał, że korzyści kliniczne z monoterapii, które opierały się na stosunkowo małym badaniu z jedną grupą, były niepewne. Ponadto PBAC uznał, że w przedłożonym wniosku nie określono odpowiednio ilościowo korzyści inkrementalnych w porównaniu z chemioterapią, w związku z czym nie można było ocenić opłacalności. PBAC zalecił, aby terapia skojarzona z pembrolizumabem i lenwatinibem była dostępna dla wszystkich chętnych (w tym pacjentów z dMMR), zgodnie z badaniem KN775.</p> <p>PBAC zauważył, że dowody kliniczne potwierdzające skuteczność pembrolizumabu w monoterapii pochodziły z małego badania KN158, prowadzonego przez jedną grupę. Było to „badanie obejmujące wiele kohort pacjentek z różnymi nowotworami, w którym 90 pacjentów chorowało na raka endometrium dMMR. W zgłoszeniu przedstawiono bezpośrednie porównanie punktowych szacunków OS obserwowanych w badaniu KN158 z ramieniem chemioterapii w podgrupie dMMR w badaniu KN775. PBAC uznał, że analiza ta wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości, biorąc pod uwagę charakter porównania. PBAC uznał, że chociaż twierdzenie o większej skuteczności pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów z dMMR zostało prawdopodobnie uzasadnione, nie można było ocenić wielkości jakichkolwiek dodatkowych korzyści na podstawie przedstawionych dowodów.</p>
PTAC 2021	Ocena wstrzymana na etapie oczekiwania opublikowania danych z badania KEYNOTE-158

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany	Poziom refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	100%	Nie
Belgia	Tak	100%	Nie
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	100%	Nie
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	100%	Nie
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Tak	100%	Nie
Niemcy	Tak	100%	Nie
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	100%	Nie
Szwecja	Tak	100%	Nie
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Tak	100%	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.04.2024 r., znak PLR.4500.382.2024.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 16.04.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml GTIN: 05901549325126;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.05.2024 r., znak OT.423.1.32.2024.4.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.06.2024 r.

Problem zdrowotny

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyścielającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczolowo (tworzącego cewki) tj.:

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej (najlepiej rokujący);
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej;
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący).

Najczęstszymi objawami raka trzonu macicy są nietypowe krwawienia z pochwy. Częste objawy, początkowo niewielkie, z tendencją do nasilania się, to:

- nietypowe plamienia lub upływy;
- ból lub trudności podczas oddawania moczu;
- ból podczas współżycia płciowego;
- ból w podbrzuszu.

Mając powyższe na uwadze, zaleca się regularne uczestnictwo w badaniach cytologicznych (co najmniej raz na trzy lata). Badanie to pozwala rozpoznać przede wszystkim stany przednowotworowe, które mogą prowadzić do raka, natomiast obecnie najlepszą metodą wykrywania wczesnych postaci raka i zmian przedrakowych stanowi test HRHPV

U zdecydowanej większości pacjentek choroba rozpoznawana jest we wczesnym stadium, które związane jest z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym. Jednak w przypadku choroby zaawansowanej 5-letnie przeżycie ogólne wynosi tylko odpowiednio 17% i 15% dla stadium IVA i IV. Skuteczność schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu II linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium jest niska, ze wskaźnikami odpowiedzi na leczenie wynoszącymi od 7% do 14%, a medianą całkowitego przeżycia nie przekraczającą 12 miesięcy

Alternatywne technologie medyczne

Dostarlimab w monoterapii, stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne II fazy (eksperymentalne), bez grup kontrolnych (badania jednoramienne), przeprowadzone bez zaślepienia (open-label): KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*. W badaniach tych przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (EC; ang. *endometrial cancer*) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

„W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednim komparatorem (dostarlimabem) w populacji docelowej, ani na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę

referencyjną(..) Na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, Zleceniodawca udostępnił nieopublikowaną analizę

W ramach udostępnionej nieopublikowanej analizy stwierdzono, że w

W przypadku przeżycia wolnego od przeżycia

Według najnowszych dostępnych danych z badań KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, dla PEMBRO i DOS wynoszą odpowiednio: 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) vs 45,5% (95% CI: 37,1%; 54,0%). Oszacowana (bez dopasowania) wartość RR (95% CI) nie wykazała IS różnicy uzyskania ORR u chorych leczonych PEMBRO i DOSTAR; RR = 1,10 (95% CI: 0,84; 1,44), p = 0,4896.

Analiza bezpieczeństwa

Pembrolizumab vs. dostarlimab – zestawienie wyników

Odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE, bez względu na stopień nasilenia, leczonych PEMBRO i DOS wynosiły odpowiednio: 76% i 71%; oszacowany RR = 1,07 (95% CI: 0,92; 1,25), p = 0,3888; różnica nie była IS.

Odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia, leczonych PEMBRO i DOS wynosiły odpowiednio: 14% i 18%; oszacowany RR = 0,78 (95% CI: 0,43; 1,44), p = 0,4333; różnica nie była IS. W żadnym z badań nie odnotowano TRAEs prowadzących do zgonu.

Odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE, prowadzące do przerwania leczenia, leczonych PEMBRO i DOS wynosiły 8,5%; oszacowany RR = 1,00 (95% CI: 0,43; 2,33), p = 0,9970; różnica nie była IS.

Pembrolizumab – badania eksperymentalne

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE), bez względu na stopień nasilenia, wystąpiło u odpowiednio: 76% i 83% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i Bellone 2022.

Ryzyko wystąpienia TRAE u leczonych PEMBR, oszacowane w metaanalizie (fixed-model), wynosi 77,4% (95% CI: 69,2%; 84,7%).

Do najczęściej występujących TRAEs (u >10% pacjentów), w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) należały: świąd (26%), zmęczenie (20%) biegunka (17%), bóle stawów (16%), nudności (14%), niedoczynność tarczycy (14%), wysypka (12%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania pembrolizumabu do technologii medycznej aktualnie refundowanej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” we wnioskowanym wskazaniu - dostarlimabu.

W ramach obliczeń wnioskodawcy:

Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [redacted] w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [redacted] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, bez uwzględnienia RSS, wyniósł [redacted] w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [redacted] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Maksymalna cena zbytu netto leku Keytruda [REDACTED].

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono również koszty związane z refundacją leku Jemperli zgodnie z zapisem obowiązującego tego leku instrumentu dzielenia ryzyka. Zgodnie z uwzględnionymi danymi dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [REDACTED] w przypadku pembrolizumabu i [REDACTED] w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Średni dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, bez uwzględnienia RSS, wyniósł [REDACTED] w przypadku pembrolizumabu i [REDACTED] w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia lekiem Keytruda jest [REDACTED] w porównaniu do terapii dostarlimabem.

Zdaniem analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, ponieważ nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W związku z powyższym cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy zostało przeprowadzone w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

W trakcie ustalania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane z KRN, Globocan oraz badań polskich i zagranicznych.

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu. [REDACTED]

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono również koszty związane z refundacją leku Jemperli zgodnie z zapisem obowiązującego tego leku instrumentu dzielenia ryzyka. Zgodnie z uwzględnionymi danymi w scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [REDACTED], i [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty pembrolizumabu. W wariantcie z RSS, w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu, generowane będą [REDACTED] dla płatnika publicznego i wyniosą one: [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem analityków Agencji, takie badania powinny być wykonywane wśród wszystkich pacjentek, które spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do Programu Lekowego. Profesor Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, proponuje dodać punkt „nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa”. Profesor Włodzimierz Sawicki, Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej zaznacza, że, zgodnie z ChPL, każda pacjentka po chemioterapii zawierającej platynę powinna móc kwalifikować się do Programu Lekowego. W obecnym zapisie wymogiem jest wcześniejsze stosowanie chemioterapii dwuskładnikowej zawierającej platynę.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne-warunkowe NICE 2023, SMC 2023 oraz CADTH 2023 oraz 3 rekomendacje negatywne HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bellone 2022** Bellone S., Roque D. M., et al., A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability, *Cancer* 2022 Mar 15;128(6):1206-1218. doi: 10.1002/cncr.34025. Epub 2021 Dec 7.
- Chmyłko 2010** Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010
- Globocan 2020** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Globocan 2020, Poland. Dostęp on line pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>. Data ostatniego dostępu: 22.11.2023 r.
- Heffernan 2022** Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U, Camejo HS, Knott C. Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. *Gynecologic Oncology*. 2022;166(2):317-325. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.011
- Henley 2018** Henley SJ, Miller JW, Dowling NF, Benard VB, Richardson LC. Uterine Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Dec 7;67(48):1333-1338. doi: 10.15585/mmwr.mm6748a1. PMID: 30521505; PMCID: PMC6329484.
- Lorenzi 2020** Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1-17. doi:10.1155/2020/1807929
- Maiorano 2022** Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2022;12:844801. doi:10.3389/fonc.2022.844801
- Michalak 2020** Michalak M, Warenczak Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. Adjuvant therapy for early endometrial cancer — who benefits the most from a radiation therapy? *Ginekol Pol*. 2020;91(1):6-12. doi:10.5603/GP.2020.0003
- O'Malley 2022** O'Malley D. M., Bariani G. M., et al., Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study, *J Clin Oncol* 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Warszawa 2015.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- BGCS 2022** Morrison J., Balega J., et al., *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 270 (2022) 50–89
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda), For the treatment of adult patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient endometrial cancer whose tumours have progressed following prior therapy and who have no satisfactory alternative treatment options, as monotherapy, 2023
- ESGO ESTRO ESP 2021** Concin N., Matias-Guiu X., et al., ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
- ESMO 2022** Oaknin A., Bosse T. J., et al., Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2022
- HAS 2023** HAS, Pembrolizumab KEYTRUDA 25 mg/ml, solution for dilution for infusion, Adopted by the Transparency Committee on 4 January 2023
- IQWiG 2022** [A22-76] Pembrolizumab (endometrial carcinoma) – Benefit assessment according to Section 35a SGB V
- IQWiG 2022a** Dossierbewertung A22-76 Version 1.0 Pembrolizumab (Endometriumkarzinom mit MSI-H oder dMMR) 27.10.2022
- NCCN 2024** National Comprehensive Cancer Network, Uterine Neoplasms Version 2.2024 — March 6, 2024
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency, 20 September 2023
- PBAC 2023** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PEMBROLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, Keytruda, Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting with March 2023 Addendum

PTGO 2023	Sznurkowski J. J., Kowalik A., et al., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium, 2023
SEOM GEICO 2022	Barretina-Ginesta M. P., Quindos M., et al., SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer, 2021
SITC 2023	Disis ML, Adams SF, Bajpai J, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2023;11:e006624. doi:10.1136/jitc-2022-006624
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, pembrolizumab concentrate for solution for infusion (Keytruda), 08 December 2023
Pozostałe publikacje	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (06.2024)

13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED], Kraków 2024;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED], Kraków 2024;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED] Kraków 2024;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Keytruda stosowanego w ramach PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)”, [REDACTED] Kraków 2024;