

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W SKOJARZENIU
Z KARBOPLATYNĄ I PAKLITAKSELEM W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB
NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H**

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26.03.2024

W dniu 13 września 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.42.2024.4.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Projekt programu lekowego.....	16
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	18
1.5. Założenia analizy.....	19
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	22
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	22
2.2. Forma analizy.....	23
2.3. Perspektywa analizy.....	23
2.4. Horyzont czasowy.....	23
2.5. Populacja docelowa.....	24
2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej.....	38
2.7. Koszty.....	39
2.8. Obliczenia.....	44
2.9. Analiza wrażliwości.....	44
3. WYNIKI ANALIZY	46
■ ■■■■■■	46
3.2. Scenariusz istniejący.....	46
3.3. Scenariusz nowy.....	47
3.4. Wydatki inkrementalne.....	49
3.5. Podsumowanie.....	50
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	51
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	51
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	51
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	53
6. OGRANICZENIA	55
7. DYSKUSJA	56
8. BIBLIOGRAFIA	59

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane
AOTMI	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BRCA	Gen podatności na raka piersi (<i>Breast cancer susceptibility gene</i>)
CAR	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch Repair Deficient</i>)
DOS	Dostarlimab
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch Repair</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite Instability</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite Instability-High</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PFS	Czas wolny od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TTD	Czas trwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
USG	Ultrasonografia (<i>Ultrasonography</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) w leczeniu dorosłych pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2025 roku. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Jemperli® będzie on finansowany w ramach programu lekowego (PL) B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:

- po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub
- z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub
- po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii,

z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane NFZ, odnalezione dane literaturowe oraz ██████████

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty DOS), koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H, koszty monitorowania terapii, koszty

monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty monitorowania po progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki terminalnej.

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Założono, że pacjentki będą poddane chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu (CAR/PAC).

W scenariuszu nowym założono, że produkt Jemperli® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

Populacja

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Scenariusz istniejący

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii w I linii leczenia i technologii będącej innowacją terapeutyczną.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentek w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) w leczeniu dorosłych pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1]

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualnie w Polsce w leczeniu raka endometrium finansowane ze środków publicznych są:

- chemioterapia,
- hormonoterapia,
- zabiegi chirurgiczne,
- radioterapia (w tym brachyterapia)
- immunoterapia (II linia leczenia).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [2] w ramach katalogu chemioterapii finansowane są:

- w ramach katalogu A:
 - goserelina,
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),

- tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
- w ramach katalogu CTH:
 - karboplatyna (C.6),
 - cisplatyna (C.11),
 - cyklofosfamid (C.13),
 - dakarbazyna (C.16),
 - doksorubicyna (C.20),
 - epirubicyna (C.23),
 - etopozyd (C.24),
 - fluorouracyl (C.26),
 - gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego) (C.28),
 - ifosfamid (C.31),
 - paklitaksel (C.47),
 - tamoksyfen (C.52),
 - winkrystyna (C.61),
 - winorelbina (C.63).

Jak wyróżniono powyżej, w ramach chemioterapii finansowane są m.in. karboplatyna oraz paklitaksel, które składają się na podstawowy schemat chemioterapii wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej. Pacjenci mają również dostęp do hormonoterapii, a w pewnych sytuacjach, w chorobie nawrotowej w poszczególnych typach molekularnych, również do immunoterapii [1].

Immunoterapia z zastosowaniem dostarlimabu możliwa jest w Polsce w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w ściśle zdefiniowanej populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, a więc w drugiej linii leczenia [2]. Aktualnie refundacji w leczeniu raka endometrium nie podlegają inne immunoterapeutyki, których zastosowanie w określonych sytuacjach klinicznych przewidują wytyczne praktyki klinicznej – pembrolizumab oraz trastuzumab [1, 2].

W Polsce w terapii raka endometrium finansowane są również leczenie operacyjne oraz różne formy radioterapii [1].

DONIESIENIA Z KONFERENCJI W TEMATYCE OCHRONY ZDROWIA (2023)

Kwestia aktualnej sytuacji związanej z leczeniem nowotworów ginekologicznych w Polsce, w tym przede wszystkim raka endometrium w ostatnim czasie stanowiła temat poruszany na licznych konferencjach w tematyce ochrony zdrowia, w tym na konferencji „Priorytety w ochronie zdrowia” (Warszawa, 25 stycznia 2023) oraz na konferencji „*Priorities and Challenges in Polish and European Drug Policy*” (Warszawa, 17-18 maja 2023), gdzie wskazywano na niezaspokojone potrzeby medyczne w grupie polskich pacjentek z rakiem endometrium [1].

Aktualnie w Polsce obserwuje się wzrost zachorowalności na raka trzonu macicy, przy czym jest to zjawisko spodziewane dla krajów wysokorozwiniętych i wiąże się bezpośrednio ze wzrostem długości życia oraz wzrostem rozpowszechnienia chorób cywilizacyjnych takich jak nadciśnienie, otyłość czy cukrzyca, które stanowią czynniki ryzyka tego nowotworu. Niepokojący jest jednak wzrostowy trend umieralności w tej grupie chorych obserwowany w naszym kraju, choć niespotykany w krajach zachodnich [1].

Podstawą postępowania terapeutycznego w przypadku raka endometrium w polskich ośrodkach, zgodnie ze standardami światowymi, niezmiennie od wielu lat pozostaje leczenie chirurgiczne, przy czym preferowane są metody laparoskopowe. W przypadku stwierdzenia ryzyka progresji lub nawrotu leczenie chirurgiczne uzupełnia się radioterapią. Szczególną grupą są kobiety, u których rozpoznano raka endometrium w stadium zaawansowanym lub u których doszło do nawrotu po uprzednim leczeniu chirurgicznym z lub bez terapii uzupełniającej. Rokowania w tej grupie są wyjątkowo słabe, a dostępne aktualnie opcje terapeutyczne, tj. chemioterapia z zastosowaniem PAC i CAR pozwala jedynie na niewielkie wydłużenie czasu do progresji oraz wykazuje bardzo ograniczony wpływ na całkowite przeżycie [1].

Nadzieje dla tych pacjentek przynoszą nowe opcje terapeutyczne – leki immunologiczne, które gdy skierowane są do odpowiedniej subpopulacji (z rakiem o odpowiednim typie molekularnym) pozwalają realnie wydłużyć życie pacjentek pomimo pierwotnie słabych rokowań. Należy jednocześnie zaznaczyć, iż immunoterapia z zastosowaniem dostarlimabu jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego obejmującego jedynie pacjentki po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem chemioterapii opartej o związku platyny, a więc poza populacją wnioskowaną [1].

Jednocześnie eksperci podkreślają, iż pierwszym krokiem do poprawy sytuacji polskich pacjentek oraz umożliwienia dokonywania najlepszych możliwych decyzji terapeutycznych jest poprawa dostępności i rozpowszechnienia odpowiedniej diagnostyki molekularnej. Zgodnie z opinią ekspertów każda pacjentka poddawana diagnostyce w kierunku raka endometrium powinna zostać poddana także badaniom molekularnym, które pozwolą na określenie typu molekularnego guza, a co za tym idzie umożliwią ustalenie planu optymalnej terapii [1].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

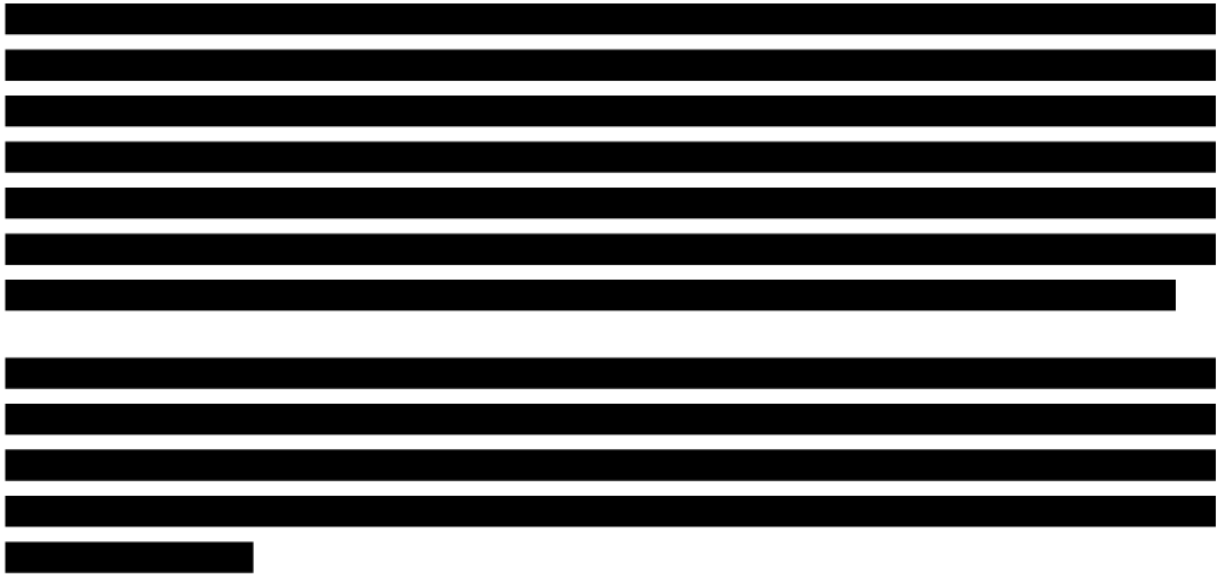
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2024 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy.

Odsetek pacjentek testowanych w kierunku obecności dMMR/MSI-H na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej w 2024 roku, przyjęto zgodnie z metodyką wyznaczania poziomu testowania dMMR/MSI-H w raku endometrium dla lat 2025-2026, tj. taki jak w zaawansowanym raku jajnika w 2019 roku (rok wcześniej niż przyjęta prognoza dla 2025 roku) (por. rozdz. 2.5.6). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] pacjentek (Tabela 1).

Tabela 1.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość		Źródło
	FIGO I-II	FIGO III-IV	
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 394		Dane NFZ [4]
Stopień zaawansowania choroby	FIGO I-II	FIGO III-IV	
Rozkład liczby pacjentek pomiędzy poszczególne stopnie zaawansowania nowotworu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentek zdiagnozowanych w danym stopniu zaawansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentek z nawrotem choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium	[REDACTED]		[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	40%	Dane KRN [5], Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ) – dane dla zaawansowanego raka jajnika w 2019 roku [6]
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■	–
Odsetek pacjentek z dMMR/MS-H	26%	Lorenzi 2020 [7]
Populacja docelowa	■	–

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2024 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej analizy spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wynoszą około ■.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	■

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Od 1 września 2023 r. dostarlimab jest refundowany w Polsce w ramach PL B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy niesparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę [2].

■
■
■

The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black squares are visible in the right-hand column, possibly representing data points or markers. The table structure is not discernible.

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparat Jemperli® jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego[9].

Liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, określono na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Jemperli® stosowanego w II linii leczenia [10]. Liczebność populacji docelowej w tej analizie określono na [REDACTED] w 2024 roku.

Liczebność populacji dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego utożsamiono z liczebnością populacji docelowej niniejszej analizy wynoszącą [REDACTED] pacjentek (por. rozdz. 1.2.2).

Należy zauważyć, że przy szacowaniu liczebności populacji docelowej zarówno w niniejszej analizie (por. rozdz. 1.2.2 i 2.5), jak i w analizie dla preparatu Jemperli® stosowanego w II linii leczenia [10] wykorzystane jedynie parametry odpowiadające kryteriom zgodnym z kryteriami populacji rejestracyjnej. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej nie uwzględniono bardziej szczegółowych kryteriów programu lekowego ze względu na brak odpowiednich danych oraz oczekiwany niewielki wpływ tych parametrów na finalną liczebność populacji, co jest również podejściem konserwatywnym. W związku z powyższym przyjęcie założenia, że populacja rejestracyjna dostarlimabu jest tożsama z populacją docelową analizy oraz populacją określoną na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Jemperli® stosowanego w II linii leczenia lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę jest zasadne.

Należy oczekiwać, że liczebność populacji obejmującej wszystkie pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, będzie niższa niż suma liczebności powyższych dwóch populacji. Pacjentki, które zastosują dostarlimab w I linii leczenia, nie będą go już mogły stosować w II linii leczenia. Rzeczywista liczba pacjentek stosujących ten lek w II linii leczenia będzie zatem niższa niż ■■■, ponieważ została ona wyznaczona w warunkach braku możliwości stosowania dostarlimabu w I linii leczenia (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczebność populacji obejmującej pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja	Liczebność populacji
Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	■■■
Dorośle pacjentki z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego	■■■
Liczebność populacji obejmującej pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■■■■

a) Należy oczekiwać, że liczebność populacji obejmującej wszystkie pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana będzie niższa niż suma liczebności powyższych dwóch populacji, ponieważ pacjentki, które zastosują dostarlimab w I linii leczenia, nie będą go już mogły stosować w II linii leczenia.

1.3. Projekt programu lekowego

W poniższym rozdziale zaprezentowana jest uzgodniona treść projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii w leczeniu pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H).

KRYTERIA KWALIFIKACJI

Ogólne kryteria kwalifikacji:

1. stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

2. 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;
3. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
4. wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii;
5. wiek 18 lat i powyżej;
6. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
8. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
10. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem:

1. potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO) lub nawrotowy raka endometrium o dowolnym typie histologicznym (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze):
 - a. po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową:
 - w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej,
 - w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej,
 - lub
 - b. niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV,
 - lub
 - c. z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią,
 - lub

- d. po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni dostarlimabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

OKREŚLENIE CZASU LECZENIA W PROGRAMIE

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia:

1. stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, może trwać maksymalnie 3 lata.

KRYTERIA WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU

1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
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;
3. obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
4. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
5. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.
6. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
7. okres ciąży lub karmienia piersią.
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.

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [11], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności.

Obecnie dostarlimab jest refundowany w Polsce w ramach PL B.148. „*Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)*” w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy niesparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Aktualnie refundowane opakowanie tego leku (preparat Jemperi[®], roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml) ujęte jest w ramach wykazu leków refundowanych w grupie 1280.0, Dostarlimab, i wyznacza limit finansowania w tej grupie na poziomie ceny hurtowej brutto tego opakowania [2].

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją dostarlimabu w leczeniu pacjentek z populacji docelowej niniejszej analizy finansowanie odbywać się będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1280.0, Dostarlimab. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy dostarlimab, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

1.5. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2025 roku rozpocznie się refundacja produktu Jemperi[®] stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w ramach uzgodnionego programu lekowego (PL) [12] w leczeniu dorosłych pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Arkusze kalkulacyjny opracowany na potrzeby obliczeń analizy wpływu na budżet został dołączony do pliku obliczeniowego modelu ekonomicznego.

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które zostaną poniesione przez płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej interwencji (scenariusz nowy). Przedstawiono ponadto wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatkowo wydatki

inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika publicznego.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:

- po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub
- z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub
- po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii,

z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego (szczegółowe kryteria włączenia do programu przedstawiono w rozdz. 1.3). Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane NFZ, dane literaturowe oraz [REDACTED].

W oszacowaniach uwzględniono pacjentki zdiagnozowane w latach 2025-2026 (tj. kolejnych latach analizy), którzy w latach 2025–2026 będą spełniać kryteria kwalifikacji do proponowanego PL.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu I linii raka endometrium w Polsce, zgodnie ze stanem aktualnym, a 100% pacjentek będzie stosować schemat CAR/PAC. W scenariuszu nowym założono, że preparat Jemperli® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. [REDACTED]

(por. rozdz. 2.6).

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej [13] uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty DOS), koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H, koszty monitorowania do progresji choroby (w tym koszty monitorowania terapii i koszty monitorowania po zakończeniu leczenia), koszty monitorowania po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej (por. rozdz. 2.7).

W analizie przyjęto, że w kolejnych tygodniach roku jednakowe liczby pacjentek populacji docelowej będą rozpoczynać leczenie poszczególnymi schematami terapeutycznymi zgodnie z założonym w danym roku rozpowszechnieniem.

Wydatki poniesione przez płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem średnich kosztów leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC i CAR/PAC przypadających na pacjentkę z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [13],

przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym i nowym.

W poniższej tabeli (Tabela 5) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 5.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	Dane NFZ	[4]
	Rozkład na stadia zaawansowania	██████████	■
	Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II z nawrotem choroby	██████████	■
	Odsetek pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H	Dane KRN, Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ)	[5, 6]
	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	Dane literaturowe (Lorenzi 2020)	[7]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	Założenie	-
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	██████████	-
Koszty	Dostarlimab	Dane Wnioskodawcy	-
	Koszty leczenia pacjenta w kolejnych tygodniach od rozpoczęcia stosowania CAR/PAC i DOS + CAR/PAC z podziałem na kategorie kosztowe	Analiza ekonomiczna	[13]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Jemperli® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w terapii dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.
2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2025 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie DOS + CAR/PAC oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Cenę preparatu Jemperli® uzyskano od Zamawiającego. Pozostałe średnie koszty w kolejnych 7-dniowych cyklach leczenia w pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia terapii DOS + CAR/PAC i CAR/PAC zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13].
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2025–2026:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Jemperli® ze środków publicznych;
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Jemperli® ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet jest dołączony do pliku obliczeniowego modelu ekonomicznego.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [14], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentek, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy, katalog chemioterapii) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentki – koszty leków są w całości refundowane. Zgodnie z wyjaśnieniem przedstawionym w ramach analizy ekonomicznej [13], jedynie leki stosowane w hormonoterapii stosowane w kolejnej linii leczenia i refundowane są na wykazie otwartym, jednakże znajdują się one na liście o bezpłatnej odpłatności dla pacjentów powyżej 65. roku życia, dlatego założono, że całkowity koszt leczenia pokrywa płatnik publiczny. Z tego względu przyjęto, że przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentek.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Jemperli® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentek z populacji docelowej w ramach PL począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [15] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [11], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Definicja populacji docelowej z uwzględnieniem zapisów uzgodnionego programu lekowego:

Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:

- po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub
- z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub
- po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii,

z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Szczegółowe kryteria włączania do proponowanego programu lekowego są wymienione w rozdz. 1.3.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5],
- Map Potrzeb Zdrowotnych [16],
- danych Narodowego Funduszu Zdrowotnego (NFZ) [4, 6],
- badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania literatury (rozdz. A.2),

2.5.1. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium

Odnaleziono źródła danych dotyczących rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium (ICD-10: C54):

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [5],
- Map Potrzeb Zdrowotnych [16],
- dane Narodowego Funduszu Zdrowotnego (NFZ) [4].

KRAJOWY REJESTR NOWOTWORÓW

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) określono liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem raka endometrium (ICD-10: C54) w latach 2000-2021 [5]. Uwzględniono dane dla chorych w wieku co najmniej 15 lat. Rok 2020 charakteryzował się spadkiem zapadalności, jednakże najprawdopodobniej wynikało to w dużej mierze z panującej

wówczas pandemii COVID-19 – rzadsze korzystanie przez pacjentów z usług medycznych przekładało się na niższą rozpoznawalność nowotworów. W 2021 roku liczba pacjentek z rozpoznaniem ICD-10 C54 ponownie wzrosła, jednak nie powróciła jeszcze do poziomu sprzed pandemii COVID-19. Na podstawie dostępnych danych za lata 2000-2019 dokonano prognozy liniowej liczby nowych pacjentek z rakiem endometrium na lata 2021-2026 (Wykres 1, Tabela 6). Przy szacowaniu prognozy pominięto dane z roku 2020 oraz 2021 ze względu na zaniżoną wartość wywołaną najprawdopodobniej pandemią COVID-19.

Wykres 1.
Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi KRN

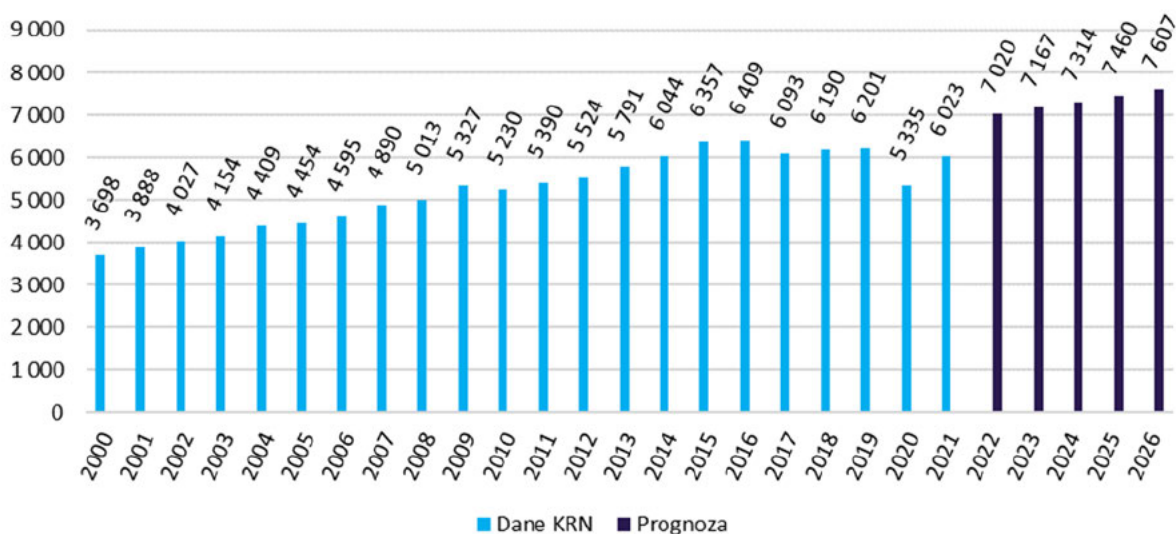


Tabela 6.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych KRN

Rok	2022	2023	2024	2025	2026
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	7 020	7 167	7 314	7 460	7 607

MAPY POTRZEB ZDROWOTNYCH

Dodatkowo przeanalizowano dane odnalezione w publikacji Więckowska 2015 [16]. Opracowanie to miało na celu stworzenie map potrzeb zdrowotnych oraz jak najbardziej precyzyjne określenie zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce, w tym raka endometrium. W dokumencie zaprezentowano dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory z KRN uzupełnione o dane sprawozdawcze NFZ. Z publikacji wynika, że dane raportowane w KRN dotyczące liczby zachorowań na raka endometrium mogą być niekompletne (Tabela 7).

Tabela 7.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [16]

Rok	KRN	KRN + NFZ	Kompletność danych z KRN
2010	5 230	6 003	87,1%
2011	5 390	6 321	85,3%
2012	5 524	6 374	86,7%
Średnia			86,4%

Z powyższych danych wynika, że średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla raka endometrium wynosi 86,4%. W celu uwzględnienia w analizie pełnych danych o zapadalności, otrzymany powyżej odsetek zastosowano do liczby nowych zachorowań na raka endometrium (kod ICD-10 C54) prognozowanych na podstawie danych KRN na lata 2023–2026 (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane z KRN skorygowane o odsetek z publikacji Więckowska 2015

Rok	2023	2024	2025	2026
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane KRN	7 167	7 314	7 460	7 607
Kompletność danych (Więckowska 2015)	86,4%			
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane skorygowane	8 299	8 469	8 639	8 809

DANE NFZ

Dodatkowo odnaleziono zestawienie danych NFZ dotyczące liczby pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano zaraportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy [4]. Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, dla których w poszczególnych latach 2015-2022 raportowano świadczenia z kodem ICD-10 C54 rozpoznania głównego po raz pierwszy [4] (Wykres 2). W celu wyznaczenia prognozy liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2023-2026 założono stały przyrost zachorowań, który wyznaczono na podstawie regresji liniowej danych za lata 2017-2019, aby uwzględnić stabilny wzrost zachorowalności obserwowany w tych latach. Ponadto nie uwzględniono danych z lat 2020-2022, aby wykluczyć efekt pandemii COVID-19 na trend wzrostu. W rezultacie przyjęto stały wzrost w wysokości 78 zachorowań rocznie. W celu wyznaczenia liczby pacjentek z rakiem endometrium w roku 2023 i kolejnych latach, liczbę zachorowań podaną w 2022 roku przez NFZ powiększono o przyjętą liczbę przyrostu rocznie. Prognozowana liczba nowych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2023-2026 wyniosła 9 317, 9 394, 9 472 i 9 549 (Wykres 2, Tabela 9).

Wykres 2.
Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi NFZ

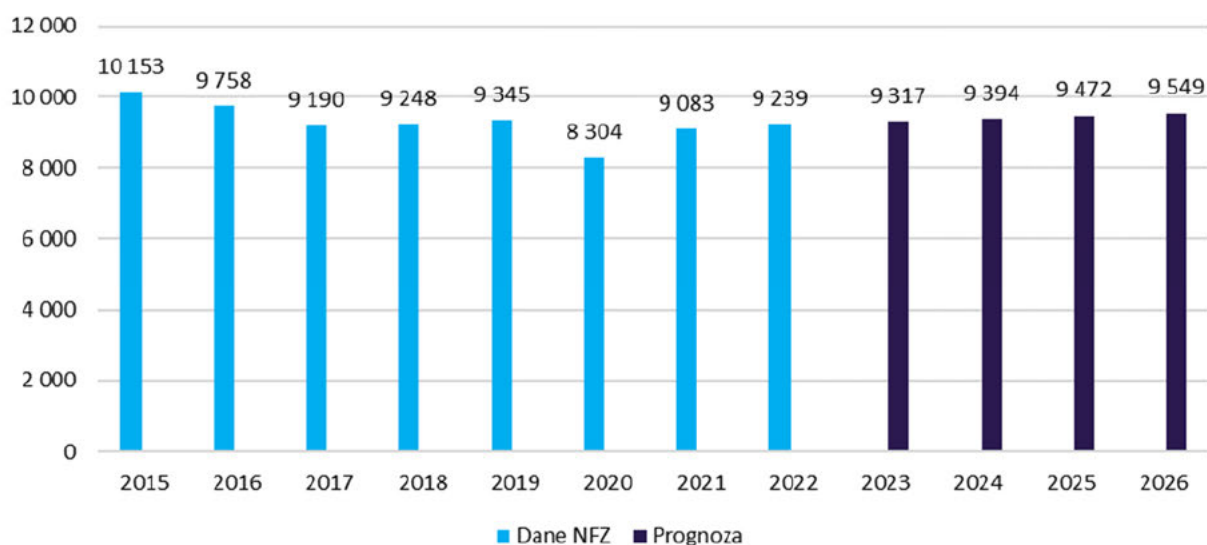


Tabela 9.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych NFZ

Rok	2023	2024	2025	2026
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	9 317	9 394	9 472	9 549

PODSUMOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono liczby nowych zachorowań na raka endometrium określone na podstawie danych NFZ [4] jako najbardziej kompletnego źródła danych. Przyjęcie danych NFZ stanowi ponadto założenie konserwatywne, ponieważ generuje najwyższą liczbę zachorowań spośród dostępnych źródeł. W analizie wrażliwości (wariant Z1) przetestowane prognozę opartą na danych z bazy KRN [5] skorygowanych o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych prezentowane w publikacji Więckowska 2015 [16].

W poniższej tabeli (Tabela 10) zestawiono dane dotyczące liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium uwzględnione w analizie wraz z jednoczesnym wskazaniem wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 10.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium uwzględniona w analizie

Wariant analizy	2025	2026	Źródło
Analiza podstawowa	9 472	9 549	Dane NFZ
Wariant Z1	8 639	8 809	Prognoza danych KRN [5] oraz Więckowska 2015 [16]

2.5.2. Stopień zaawansowania nowotworu

Ze względu na rozróżnienie w definicji populacji docelowej pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium oraz pacjentek z pierwszym nawrotem raka endometrium, oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano w dwóch ścieżkach – wychodząc od liczby pacjentek w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) oraz we wcześniejszych stadiach (FIGO I-II) w momencie diagnozy.

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych epidemiologicznych odnaleziono 3 publikacje raportujące rozkład pacjentek z rakiem endometrium ze względu na stopień zaawansowania FIGO w populacji polskiej w momencie diagnozy choroby (Więckowska 2015 [16], Chmyłko 2010 [17], Stachowicz 2021 [18]). Szczegóły dotyczące wyników przeszukania przedstawiono w aneksie (por. rozdz. A.2.1).

W publikacji Więckowska 2015 [16] raportowana była liczba pacjentek w latach 2010-2012 z nowotworami trzonu macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania według FIGO w Polsce w momencie diagnozy choroby. Szczegółowy opis danych został zaprezentowany w aneksie (rozd. A.2, Tabela 48). Wyznaczony średni odsetek pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 74%, natomiast w stadium FIGO III-IV wyniósł 26% (Tabela 11). W pracy Chmyłko 2010 [17] (rozd. A.2.1, Tabela 49) wyznaczony odsetek pacjentek w początkowym stadium zaawansowania (FIGO I-II) w momencie rozpoznania nowotworu trzonu macicy na podstawie danych z lat 1982-2001 z Polski wyniósł 84%. Tym samym odsetek pacjentek w stadium FIGO III-IV wyniósł 16% (Tabela 11). Z kolei w pozycji Stachowicz 2021 [18] opisano badanie dotyczące pacjentek z trzech ośrodków w Polsce, u których w okresie od czerwca 2012 do lipca 2020 r. wykonano USG transwaginalne z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy. W wyniku badania histologicznego raka endometrium stwierdzono u 236 pacjentek. Szczegółowy opis danych został zaprezentowany w aneksie (rozd. A.2.1, Tabela 50). Wyznaczony średni odsetek pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, natomiast w stadium FIGO III-IV wyniósł 16% (Tabela 11).

Tabela 11.
Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO w momencie diagnozy – dane literaturowe

Stopień zaawansowania nowotworu	N	FIGO I-II	FIGO III-IV	Źródło
	18 723	74%	26%	Więckowska 2015 [16]
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania	1 045	84%	16%	Chmyłko 2010 [17]
	236	84%	16%	Stachowicz 2021 [11]

Stopień zaawansowania raka endometrium pacjentek w momencie diagnozy został określony również



Tabela 12.

Stopień zaawansowania nowotworu według FIGO u nowych pacjentek z rakiem endometrium – [REDACTED]

Stopień zaawansowania nowotworu	FIGO I-II	FIGO III-IV
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania w momencie diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]

Odnalezione publikacje Więckowska 2015 [16] i Chmyłko 2010 [17] prezentują dane sprzed 10-20 lat, dlatego istnieje ryzyko, iż nie są one aktualne, a prezentowany w nich podział na stopnie zaawansowania choroby może odbiegać od obecnego poziomu diagnozowania raka endometrium w Polsce. Z kolei publikacja Stachowicz [11] prezentuje najbardziej aktualne dane, które są zbieżne z danymi Chmyłko 2010, jednak dotyczy ona grupy pacjentek, która może być niereprezentatywna, (obejmuje tylko pacjentki zdiagnozowane z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy).

W konsekwencji w analizie podstawowej rozkład ze względu na stopień zaawansowania choroby według FIGO ustalono zgodnie z [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości przetestowano rozkłady ze źródeł generujących skrajne liczebności populacji docelowej, tj. wariant FIGO_1 uwzględniający dane z publikacji Więckowska 2015 [16] oraz wariant FIGO_2 przy zastosowaniu danych z pracy Stachowicz 2021 [11] (Tabela 13).

Tabela 13.

Rozkład ze względu na stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie

Stopień zaawansowania nowotworu	FIGO I-II	FIGO III-IV	Źródło
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (wariant FIGO_1)	74%	26%	Więckowska 2015 [16]
Analiza wrażliwości (wariant FIGO_2)	84%	16%	Stachowicz 2021 [11]

W kolejnych krokach oszacowano liczebność populacji docelowej w przypadku diagnozy w stadium FIGO I-II oraz FIGO III-IV, biorąc pod uwagę pozostałe kryteria populacji docelowej.

2.5.3. Pacjentki zdiagnozowane w stopniu FIGO I-II

2.5.3.1. NAWRÓT CHOROBY

W przypadku pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II w celu kwalifikacji do populacji docelowej konieczne jest stwierdzenie nawrotu choroby po pierwotnym leczeniu raka endometrium.

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych epidemiologicznych zidentyfikowano 7 publikacji raportujących dane dotyczące częstości nawrotów u pacjentek z rakiem endometrium w stopniu zaawansowania FIGO I-II (Ozgul 2018 [19], Chmyłko 2010 [17], Gottwald 2010 [20], Michalak 2020 [21], Serkies 2013 [22], Rychlik 2020 [23], Bidziński 2007 [24]) (Tabela 14). Szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2).

Tabela 14.
Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – dane literaturowe

Publikacja	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót	
	FIGO I	FIGO II
Ozgul 2018 [19]	-	12%
Chmyłko 2010 [17]	6%	22%
Gottwald 2010 [20]	6%	28%
Michalak 2020 [21]	21%	42%
Serkies 2013 [22]	6% ^a	13% ^b
Rychlik 2020 [16]	13% ^c	-
Bidziński 2007 [17]	14%	-

a) na podstawie publikacji Sorbe 2009 (FIGO IA, IB) oraz Sorbe 2011 (FIGO I)

b) na podstawie publikacji ASTE / EN.5 2009 (FIGO IA, IC, IIA)

c) dotyczy pacjentek z rakiem endometrium o średnim ryzyku nawrotu

Dane z publikacji Michalak 2020 [21] znacznie odbiegają od wyników pozostałych odnalezionych badań, [REDACTED]. [REDACTED]

Dane z publikacji Gottwald 2010 [20], Chmyłko 2010 [17] oraz Serkies 2013 [22] dla FIGO I są zbieżne – raportują 6% nawrót choroby w tym stopniu zaawansowania choroby. Częstość nawrotów w stadium FIGO II na podstawie tych publikacji wahała się od 13% (Serkies 2013 [22]) do 28% (Gottwald 2010 [20]). W publikacji Ozgul 2018 [19] raportowano odsetek nawrotów tylko wśród pacjentek w stadium FIGO II – wynosił on 12%. Z kolei w badaniu Bidziński 2007 [24] ustalono częstość występowania nawrotów w stadium FIGO I na poziomie ok. 14%.

Badanie Rychlik 2020 [23] obejmuje jedynie pacjentki o średnim ryzyku nawrotu. Uznano zatem, że nie jest ono reprezentatywne i zostało odrzucone z rozważań. Odsetek nawrotów w badanej grupie pacjentek w stadium FIGO I wyniósł ok. 13%.

Publikacja Serkies 2013 [22] to praca przeglądowa, w której zebrano badania III fazy dotyczące pooperacyjnego leczenia endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO I-II) (por. rozdz. A.2.2). W ramach tego przeglądu odnaleziono dwie publikacje pozwalające określić

częstość nawrotów w stopniu zaawansowania FIGO I – Sorbe 2009 [25] oraz Sorbe 2011 [26]. W wyniku uśrednienia wartości z tych dwóch badań uzyskano częstość nawrotów w stopniu FIGO I równą 6%. W przeglądzie Serkies 2013 [22] jedyną publikacją raportującą częstość nawrotów w stopniu FIGO II było badanie ASTE / EN.5 2009 [27]. Jednakże badanie to obejmowało również pacjentki w stopniu FIGO I. Przyjęcie częstości nawrotów z badania ASTE / EN.5 2009 dla stopnia FIGO II wiązałoby się zatem z niedoszacowaniem tego odsetka w analizie. Z tego powodu wyniki publikacji Serkies 2013 [22] zostały wykluczone z rozważań w dalszej części analizy.

Liczba chorych pacjentek w stadium zaawansowania choroby FIGO I-II, u których wystąpił nawrót, w analizie podstawowej została określona konserwatywnie na [REDACTED]

[REDACTED] Sposób leczenia pacjentek z rakiem endometrium oraz częstość występowania nawrotów mogły ulec zmianie od momentu ukazania się publikacji Chmyłko 2010 [17], Gottwald 2010 [20] czy też Bidziński 2007 [24]. Z kolei publikacja Ozgul 2018 [19] obejmuje populację turecką, a ponadto raportuje dane jedynie dla stadium FIGO II. Dlatego uwzględnienie w ramach analizy podstawowej danych z [REDACTED] wydaje się być uzasadnione.

W wariancie N1 analizy wrażliwości uwzględniono odsetek nawrotów wynoszący 12% na podstawie publikacji Ozgul 2018 [19] zarówno w odniesieniu do pacjentek w stadium FIGO II, jak i FIGO I (założenie konserwatywne). W ramach wariantu N2 analizy wrażliwości częstość nawrotów ustalono zgodnie z danymi z publikacji Gottwald 2010 [20]. Liczebność populacji uzyskana na podstawie danych z publikacji Chmyłko 2010 [17] oraz Bidziński 2007 [24] zawierałaby się w testowanym zakresie, dlatego częstość nawrotów z tej publikacji nie została uwzględniona w analizie wrażliwości. Dodatkowo wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wyrażonym w analizie weryfikacyjnej dla wcześniejszego wniosku refundacyjnego dla dostarlimabu stosowanego w nawrotowym/zaawansowanym raku endometrium [28] w ramach wariantu N3 analizy wrażliwości testowano uwzględnienie w obliczeniach danych z badania Michalak 2020 [21]. Odsetki określające częstość występowania nawrotów wynikające z tego badania są zdecydowanie wyższe niż wskazane w pozostałych źródłach danych ([REDACTED]), należy zatem uznać je za niereprezentatywne wartości skrajne. Należy podkreślić, że analiza wrażliwości ma na celu testowanie wariantów skrajnych, które jednakowoż w swej istocie powinny być scenariuszami wiarygodnymi i prawdopodobnymi. Przeprowadzanie analizy wrażliwości N3 ma jedynie charakter informacyjny i nie należy wyników dla tego wariantu traktować jako scenariusza możliwego do zaistnienia.

W przypadku wariantów N2 i N3 analizy wrażliwości (Gottwald 2010 [20] i Michalak 2020 [21]) częstość nawrotów przedstawiona jest z rozróżnieniem na stadium FIGO I i FIGO II. Konieczne jest zatem dla tego wariantu wyznaczenie podziału pacjentek z FIGO I-II na stopień FIGO I i FIGO II.

[REDACTED] W celu wyznaczenia odsetka pacjentek w stadium FIGO I i FIGO II wśród pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II

skorzystano z danych z publikacji Więckowska 2015 [16] (rozdz. A.2.1, Tabela 48). W publikacji tej łączna liczba pacjentek z lat 2010-2012 w stadium FIGO I wyniosła 3 312 pacjentek, a w stadium FIGO II 10 632 pacjentek, co stanowi odpowiednio 24% i 76% wśród pacjentek łącznie w stadium FIGO I i II (Tabela 16). Rozkład taki został uwzględniony w obliczeniach wariantu N2. W przypadku analizy podstawowej i wariantu N1 nie było konieczności zastosowania tego rozkładu ze względu na uwzględnienie wspólnego odsetka nawrotów dla stopnia FIGO I-II.

Tabela 16.
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy

Parametr	FIGO I	FIGO II	Źródło
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy	24%	76%	Więckowska 2015 [16]

Wartości dotyczące częstości nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Częstość nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót		Źródło
	FIGO I	FIGO II	
Analiza podstawowa			
Wariant N1	12%		Ozgul 2018 [19]
Wariant N2	6%	28%	Gottwald 2010 [20]
Wariant N3	21%	42%	Michalak 2020 [21]

2.5.3.2. PODSUMOWANIE

Sumarycznie liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium oszacowano na [REDACTED].

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne kroki obliczeń wraz z uwzględnionymi odsetkami określonymi uwzględnionymi w analizie podstawowej (Tabela 18).

Tabela 18.
Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 472	9 549	Dane NFZ [4]

Parametr	2025	2026	Źródło
Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II			
Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania			-
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby			
Liczba pacjentek z nawrotem choroby			-

2.5.4. Pacjentki zdiagnozowane w stopniu FIGO III-IV

(por. rozdz. 2.5.2). Na tej podstawie liczbę dorosłych zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV) oszacowano na

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne kroki obliczeń wraz z uwzględnionymi odsetkami określonymi uwzględnionymi w analizie podstawowej (Tabela 19).

Tabela 19.

Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV) – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 472	9 549	Dane NFZ [4]
Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO III-IV			
Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania			-

2.5.5. Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium wynosi (Tabela 20).

Tabela 20.

Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium

Parametr	2025	2026
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z pierwszym nawrotem rakiem endometrium	■	■
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV)	■	■
Łącznie liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium	■	■

2.5.6. Poziom testowania pacjentek w kierunku dMMR/MSI-H

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było wyznaczenie odsetka pacjentek, u których wykonywano badania genetyczne w kierunku wykrycia upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (dMMR/MSI-H).

Nie odnaleziono danych pozwalających wyznaczyć poziom testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku dMMR/MSI-H wynikający z refundacji dostarlimabu. Poszukiwano zatem zbliżonych jednostek chorobowych, dla których refundowane są w Polsce substancje wymagające przeprowadzenia odpowiednich badań molekularnych potwierdzających odpowiednią aberrację.

Zgodnie z zapisami programu lekowego *B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)* w aktualnym Obwieszczeniu MZ [2] zastosowanie olaparybu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej uzależnione jest od potwierdzenia obecności mutacji w genach BRCA (ang. *breast cancer susceptibility gene* – gen podatności na raka piersi).

W 2023 roku został opublikowany raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” [6]. W raporcie tym zawarte są m.in. dane NFZ o liczbie przeprowadzonych badań molekularnych wśród chorych na różne typy nowotworów w latach 2017-2022, w tym dla raka jajnika (ICD-10 C56). Na ich podstawie oraz na podstawie danych KRN [5] o liczbie zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56) dokonano oszacowania częstości wykonywania badań molekularnych wśród pacjentek z rakiem jajnika. Dodatkowo założono, że badanie to jest wykonywane jedynie u pacjentek z rakiem zaawansowanym, którego częstość określono na 70% zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie dotyczącym diagnostyki molekularnej [6] (Tabela 21).

Tabela 21.

Poziom wykonywanych badań molekularnych u pacjentek z rakiem jajnika w latach 2017-2022

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56)	3 745	3 724	3 713	3 018	3 624	3 861*	Dane KRN [5]

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Źródło
Odsetek przypadków rozsiańcych raka jajnika			70%				Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” [6]
Liczba przypadków rozsiańcych raka jajnika	2 622	2 607	2 599	2 113	2 537	2 703	-
Liczba badań molekularnych u pacjentek z rakiem jajnika (3 świadczenia szpitalne)	104	414	1 042	1 187	1 752	1 756	Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” (dane NFZ) [6]
Częstość wykonywania badań molekularnych	4,0%	15,9%	40,1%	56,2%	69,1%	65,0%	-

* Wartości wyznaczone na podstawie regresji liniowej dopasowanej do danych KRN dla lat 2000-2019. W obliczeniach nie uwzględniono roku 2020 oraz 2021 w celu wykluczenia efektu pandemii COVID-19 na trend wzrostu. Szczegółowe dane KRN dla lat 2000-2016 przedstawiono w załączonym pliku obliczeniowym.

Dostarlimab jest finansowany w Polsce od 1 września 2023 r. w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, a więc w II linii leczenia [2]. W niniejszej analizie rozważono rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC w I linii leczenia począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Lata 2025-2026 horyzontu czasowego analizy będą zatem 3. i 4. rokiem kalendarzowym finansowania dostarlimabu w Polsce w raku endometrium. Założono, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w roku 2023. Należy oczekiwać, że obecność na rynku leku wymagającego przeprowadzenia testów genetycznych w II linii wpłynie na planowanie ścieżek leczenia pacjentek już od momentu diagnozy zaawansowanej postaci choroby. Można się spodziewać, że docelowo wszystkie pacjentki, które zgodnie z intencją leczenia mogłyby kwalifikować się do immunoterapii, będą miały wykonywane odpowiednie badania genetyczne już w momencie rozpoznania choroby zaawansowanej, aby odpowiednio rozplanować przebieg terapii.

Refundacja terapii raka jajnika olaparybem ukierunkowana na mutację BRCA rozpoczęła się we wrześniu 2016 roku [29], jednakże w 2017 roku częstość badań molekularnych wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika wynosiła zaledwie 4%. [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto analizując dane NFZ dotyczące liczby badań molekularnych wykonywanych w innych nowotworach [6] można zaobserwować ich znaczący wzrost w ostatnich latach. Jest to zatem dziedzina ciągle rozwijająca się i należy oczekiwać, że częstość wykonywania badań genetycznych w Polsce będzie się zwiększać w kolejnych latach. W konsekwencji w celu prognozy częstości wykonywania badań w kierunku dMMR/MSI-H w zaawansowanym raku endometrium w Polsce założono, że w 2025 i 2026 roku odsetki testowania dMMR/MSI-H będą równe poziomowi testowania genetycznego w zaawansowanym raku jajnika w odpowiednio 2020 i 2021 roku, tj. 56,2% oraz 69,1% (5. i 6. rok kalendarzowy refundacji olaparybu w raku jajnika, por. Tabela 21).

Ze względu na niepewność założeń związanych z poziomem testowania pacjentek w kierunku dMMR/MSI-H, w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalne i maksymalne wartości wyznaczone jako pomniejszenie / powiększenie wartości przyjętych w ramach analizy podstawowej o 10 p.p. (warianty MSI_S1 i MSI_S2). W tabeli poniżej zestawiono poziom testowania dMMR/MSI-H przyjęty w analizie.

Tabela 22.
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie

Wariant	Poziom testowania dMMR/MSI-H		Źródło
	2025	2026	
Analiza podstawowa	56,2%	69,1%	Dane KRN [5], Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ) [6]
Wariant MSI_S1	46,2%	59,1%	Wartość analizy podstawowej pomniejszona o 10 p.p.
Wariant MSI_S2	66,2%	79,1%	Wartość analizy podstawowej powiększona o 10 p.p.

Powyższy poziom testowania dMMR/MSI-H został zastosowany zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym, zgodnie z opisanym powyżej założeniem, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w roku 2023. W odpowiedzi na uwagę przedstawioną w piśmie OT.423.1.42.2024.4.KO, w celu zbadania wpływu niepewności powyższego założenia, analizę uzupełniono o wariant analizy wrażliwości, w ramach którego obniżono częstość testowania dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym. Ze względów technicznych w analizie uwzględniono odpowiedni współczynnik korygujący częstość wykonywania testów w kierunku dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym. Zgodnie z analogicznym scenariuszem analizy wrażliwości uwzględnionym w analizie ekonomicznej założono, że badania diagnostyczne w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek leczonych CAR/PAC w I linii będą wykonywane dopiero w przypadku konieczności zastosowania u nich II linii leczenia – zgodnie z modelem ekonomicznym wyznaczono, że ■■■■ pacjentek rozpoczynających I linię CAR/PAC stosowana jest później II linia leczenia. Ostatecznie w wariantcie C_Diag_CP1 koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym naliczono u ■■■■ pacjentek spośród rozpoczynających I linię CAR/PAC (por. rozdz. 2.7.2).

2.5.7. Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H

Spośród odnalezionych publikacji zawierających dane dotyczące częstości występowania dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium, do dalszej analizy uwzględniono przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [7] (por. rozdz. A.2.3). W ramach tego przeglądu na podstawie analizy wartości z kilkudziesięciu publikacji określono częstość występowania MSI-H oraz dMMR (oba parametry niezależnie) wśród pacjentek z rakiem endometrium wraz z przedziałami ufności (95% CI). Na podstawie raportowanych danych częstość występowania dMMR wśród pacjentek z rakiem

endometrium wynosi 25% (na podstawie wartości średniej z 26 publikacji), częstość występowania MSI-H u tych pacjentek wynosi 26% (na podstawie wartości średniej z 27 publikacji). Dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium (FIGO I-IV) – Lorenzi 2020 [7]

Parametr	N	n	Wartość	95% CI	Źródło
Odsetek pacjentek z dMMR	5248	1302	25%	(22%; 28%)	Przegląd systematyczny, średnia z 26 publikacji
Odsetek pacjentek z MSI-H	6813	1773	26%	(23%; 29%)	Przegląd systematyczny, średnia z 27 publikacji

Zgodnie z definicją dMMR i MSI-H przedstawioną w analizie problemu decyzyjnego [1], upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) [7]. Występowanie dMMR i MSI-H jest zatem ściśle ze sobą powiązane. W niniejszej analizie jako odsetek chorych z dMMR/MSI-H wśród pacjentek z rakiem endometrium przyjęto zatem konserwatywnie wyższą wartość z powyższego zestawienia tj. 26% (odsetek pacjentek z MSI-H) [7] (przyjęto wyższe rozpowszechnienie). W analizie wrażliwości przetestowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla tej wartości, tj. odpowiednio 23% i 29% (wariant MSI_1 oraz wariant MSI_2 (Tabela 24).

Tabela 24.
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie

Wariant	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	Źródło
Analiza podstawowa	26%	Lorenzi 2020 [7]
Wariant MSI_1	23%	Dolny kraniec przedziału ufności z publikacji Lorenzi 2020 [7]
Wariant MSI_2	29%	Górny kraniec przedziału ufności z publikacji Lorenzi 2020 [7]

2.5.8. Podsumowanie

Kompilując wyznaczoną w rozdziale 2.5.5 liczbę dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium wraz z odsetkami określającymi prognozowany poziom testowania dMMR/MSI-H (rozd. 2.5.6) oraz częstość występowania tej aberracji (rozd. 2.5.7), wyznaczono liczebność populacji docelowej analizy.

Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej wyniosła ■■■ w pierwszym roku analizy oraz ■■■ w drugim roku analizy. W tabeli poniżej przedstawiono sposób jej wyznaczenia (Tabela 25).

Tabela 25.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026	Źródło
Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium	■	■	Rozdz. 2.5.1–2.5.5
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	56,2%	69,1%	Dane KRN, Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ) [5, 6]
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■	■	–
Odsetek pacjentek z dMMR/MS-H	26%		Lorenzi 2020 [7]
Populacja docelowa	■	■	–

W tabeli poniżej zestawiono liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej oraz w ramach rozważanych wariantów analizy wrażliwości (Tabela 26).

Tabela 26.
Liczebność populacji docelowej – analizy wrażliwości

Parametr	2025	2026
Analiza podstawowa	■	■
Wariant Z1	■	■
Wariant FIGO_1	■	■
Wariant FIGO_2	■	■
Wariant N1	■	■
Wariant N2	■	■
Wariant N3	■	■
Wariant MSI_S1	■	■
Wariant MSI_S2	■	■
Wariant MSI_1	■	■
Wariant MSI_2	■	■

2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji dostarlimabem w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie.

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że 100% pacjentek stosuje chemioterapię z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny (CAR/PAC), który stanowi podstawowy schemat chemioterapii wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej (por. rozdz. 1.2.1).

Tabela 27.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym

Interwencja	2025	2026
DOS + CAR/PAC	0%	0%
CAR/PAC	100%	100%

2.6.2. Scenariusz nowy

[Redacted text block]

(Tabela 28).

Tabela 28.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym

Interwencja	2025	2026
DOS + CAR/PAC	■	■
CAR/PAC	■	■

2.7. Koszty

2.7.1. Koszt dostarlimabu

[Redacted text block]



2.7.2. Pozostałe koszty

Pozostałe dane kosztowe uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [13]. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

W analizie założono, że rok ma 364 dni i 52 cykle po 7 dni. Wszystkie założenia związane z naliczaniem kosztów przyjęte w analizie BIA są zgodne z założeniami analizy ekonomicznej.

W przypadku rozważanych kategorii kosztowych nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za stosowane leczenie, w związku z czym koszt z perspektywy NFZ jest tożsamy z kosztem perspektywy NFZ + pacjent.

W tabeli poniżej zestawiono koszty jednostkowe wykorzystane w obliczeniach (Tabela 30). Szczegółowe wektory kosztowe znajdują się w pliku obliczeniowym załączonym do niniejszej analizy. Koszty te naliczane są w analizie zgodnie z podejściem zastosowanych w analizie ekonomicznej odpowiednio dla ramienia DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC.

W modelu ekonomicznym [13] średnie całkowite koszty kolejnej linii dla każdego ramienia (wyznaczone na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii, długości czasu trwania każdej terapii, przyjętego dawkowania oraz kosztów jednostkowych) są naliczane jako koszt jednorazowy w momencie wystąpienia progresji choroby u pacjentki. Zawierają w sobie koszty leków, koszty podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz, jeśli jest taka konieczność, dodatkowe koszty monitorowania terapii kolejnej linii wykraczające ponad koszt monitorowania po progresji przyjęty w analizie.

Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej [13] uproszczone podejście polegające na jednorazowym naliczeniu całkowitych kosztów kolejnych linii nie ma istotnego wpływu na wyniki te

analizy, jednakże w przypadku wyznaczania wyników BIA w 2-letnim horyzoncie czasowym taka metodyka może zaburzać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego. W przypadku chemioterapii i hormonoterapii stosowanej w kolejnej linii leczenie trwa 2-3 miesiące [13], dlatego przy naliczaniu ich kosztów w ramach BIA zachowano metodykę jednorazowego naliczenia kosztów z analizy ekonomicznej (w tabeli poniżej przedstawiono średnie całkowite jednorazowe koszty obejmujący te terapie oraz koszty radioterapii przy uwzględnieniu częstości ich stosowania w danym ramieniu zaczerpnięte z modelu ekonomicznego). Równocześnie zgodnie z uwzględnioną w analizie ekonomicznej [13] krzywą czasu trwania leczenia, terapia dostarlimabem w monoterapii w kolejnej linii może trwać nawet 5 lat (średnio ■■■ lat). W takim przypadku naliczenie od razu w momencie progresji średniego całkowitego kosztu terapii DOS może znacząco zawyżać wydatki płatnika publicznego, ponieważ uwzględnia w ten sposób w momencie progresji koszty, które w dużej części będą ponoszone w rzeczywistości dopiero w kolejnych latach kalendarzowych. W celu wiarygodnego naliczenia kosztów leczenia dostarlimabem w kolejnej linii leczenia, na potrzeby analizy wpływu na budżet wprowadzono modyfikację ich naliczania w porównaniu z metodyką modelu ekonomicznego. W ramach analizy wpływu na budżet dla każdej pacjentki rozpoczynającej leczenie w latach 2025-2026 koszt leczenia dostarlimabem w kolejnej linii naliczono od momentu wystąpienia progresji choroby u pacjentki, zgodnie z krzywą TTD zaczerpniętą z analizy ekonomicznej [13] (Wykres 3), maksymalnie do ostatniego cyklu horyzontu czasowego analizy (tj. 52. cyklu w roku 2026). Naliczono w ten sposób koszty leku, koszty podania DOS, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (jednorazowo w cyklu, w którym wystąpiła progresja) oraz dodatkowe koszty monitorowania leczenia kolejnej linii generowane przez finansowanie w ramach programu lekowego (wyznaczone jako różnica między kosztem monitorowania w ramach programu lekowego w danym cyklu a naliczanym już kosztem monitorowania po progresji). Równocześnie w analizie podstawowej uwzględniono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, że terapia dostarlimabem w monoterapii w kolejnej linii stosowana jest u 0% pacjentek w ramieniu DOS + CAR/PAC oraz u 56% pacjentek w ramieniu CAR/PAC [13].

W celu zachowania spójności z analizą ekonomiczną, w ramach niniejszej analizy rozważono następujące warianty analizy wrażliwości:

- dla rozkładu terapii stosowanych w kolejnej linii (w analizie podstawowej na podstawie danych z badania RUBY):
 - wariant SubT1 – na podstawie danych z badania UK RWE,
 - wariant SubT2 – w ramieniu DOS + CAR/PAC: na podstawie danych z badania RUBY, w ramieniu CAR/PAC: założono, że rozkład kolejnych linii po terapii CAR/PAC jest taki sam, jak po terapii DOS + CAR/PAC,
 - wariant SubT3 – w ramieniu DOS + CAR/PAC: na podstawie danych z badania RUBY, w ramieniu CAR/PAC: założono, że po wystąpieniu progresji po terapii CAR/PAC 100% pacjentek leczonych kolejną linią dostanie monoterapię dostarlimabem;

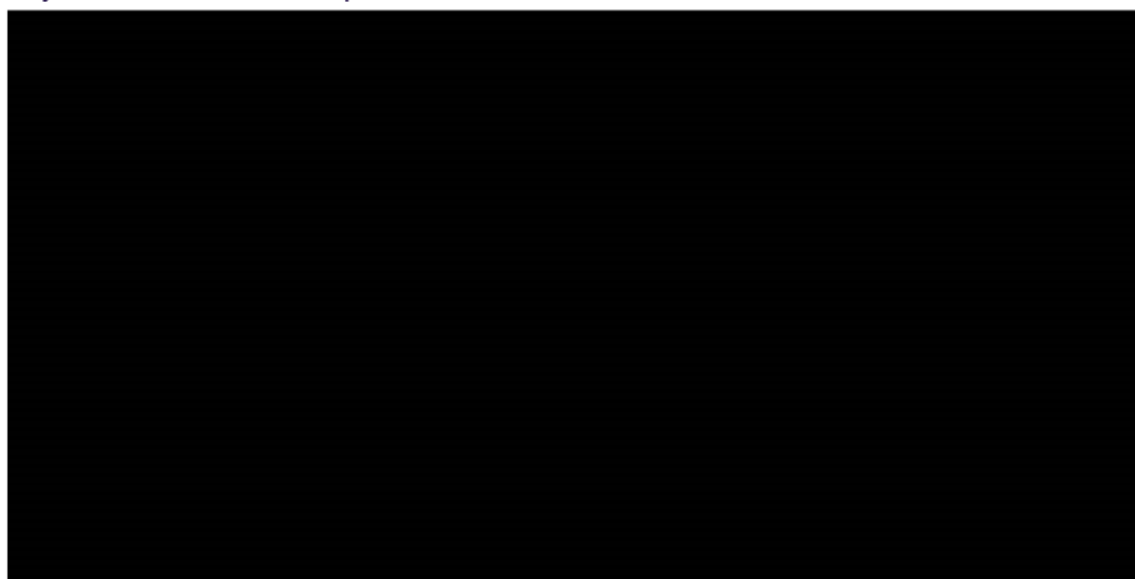
- dla kosztu badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H (w analizie podstawowej – 3 868,11 zł, naliczany u wszystkich pacjentek z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym):
 - wariant C_U_Diag1 – 4 418,70 zł;
 - wariant C_Diag_CP1 – koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym naliczono u [] pacjentek spośród rozpoczynających I linię CAR/PAC (tj. u pacjentek wymagających zastosowania II linii leczenia, por. rozdz. 2.5.6);
- dla kosztu monitorowania pacjentek leczonych dostarlimabem w II linii w ramieniu scenariuszu istniejącym (w analizie podstawowej koszt zgodny z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ – uwzględnienie aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego B.148):
 - wariant C_M_DOSII1 – skorygowany koszt monitorowania z uwzględnieniem zapisów uzgodnionego programu lekowego;
- dla częstotliwości wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia (w analizie podstawowej raz w miesiącu):
 - wariant C_M_offT1 – raz na dwa miesiące;
- dla danych o efektywności terapii (w analizie podstawowej założenia jak w analizie ekonomicznej):
 - wariant AE1 – uwzględnienie wyników symulacji uzyskanych dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują najmniejsze inkrementalne koszty leczenia pacjentek z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim,
 - wariant AE2 – uwzględnienie wyników symulacji uzyskanych dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują największe inkrementalne koszty leczenia pacjentek z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.

Tabela 30.
Pozostałe koszty jednostkowe uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Moment naliczania kosztów	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
Koszty leków CAR/PAC	Przy każdym podaniu	218,19 zł	218,19 zł
Koszt podania leków	Przy każdym podaniu	861,49 zł	690,22 zł
Koszt jednostkowy badania diagnostycznego w kierunku dMMR-MSI-H	Jednorazowo na początku leczenia	Analiza podstawowa: 3 868,11 zł Wariant C_U_Diag1: 4 418,70 zł	
Monitorowanie	Przed progresją	1 rok: 124,91 zł 2 i kolejny rok terapii: 70,85 zł	55,03 zł
	Po progresji	W każdym tygodniowym cyklu	55,03 zł
	Bez progresji i bez aktywnego leczenia	Analiza podstawowa: 17,93 zł Wariant C_M_offT1: 8,97 zł	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednorazowo na początku leczenia	6 068 zł	6 240 zł

Kategoria kosztowa		Moment naliczania kosztów	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
Średnia koszty kolejnej linii terapii (z wyłączeniem dostarlimabu w monoterapii)	Koszty leków, koszty podania, Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji		
	Odsetek pacjentek stosujących dostarlimab w monoterapii w kolejnej linii			
Koszty kolejnej linii terapii dostarlimabem w monoterapii	Koszty leków	Przy każdym podaniu	-	
	Koszty podania	Przy każdym podaniu	-	861,49 zł / cykl leczenia
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednorazowo na początku leczenia	-	1 904 zł
	Dodatkowe koszty monitorowania	W każdym cyklu leczenia kolejnej linii	-	Różnica między kosztem monitorowania w ramach programu lekowego (Analiza podstawowa: 1 rok: 112,04 zł 2 i kolejny rok terapii: 55,03 zł Wariant C_M_DOSII1: 1 rok: 124,91 zł 2 i kolejny rok terapii: 70,85 zł) a przyjętym kosztem monitorowania po progresji (55,03 zł)
Opieka terminalna		Jednorazowo w chwili zgonu	15 861,05 zł	

Wykres 3.
Krzywa TTD dla DOS w monoterapii w II linii leczenia raka endometrium



2.8. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy obejmujący lata 2025-2026,
- przyjęto, że rok składa się z 364 dni i 52 cykli (7-dniowych),
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, danych literaturowych i [REDACTED] (por. rozdz. 2.5),
- w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku braku finansowania produktu Jemperli® ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu założono 100% rozpowszechnienie CAR/PAC (por. rozdz. 2.6),
- [REDACTED] [REDACTED] (por. rozdz. 2.6),
- przyjęto, że liczby pacjentek kwalifikowanych do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi w kolejnych 7-dniowych cyklach roku będą jednakowe i takie, aby do końca roku wszystkie pacjentki rozpoczęły odpowiednie leczenie, zgodnie z założonym rozpowszechnieniem schematów terapeutycznych (por. rozdz. 2.6),
- zaczerpnięto z modelu ekonomicznego niezdyktowane wektory kosztowe określające średnie koszty leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC i CAR/PAC przypadających na pacjentkę z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentek z terapii, progresję, czas do kolejnej linii leczenia oraz zgony,
- zmodyfikowano naliczanie kosztów terapii dostarlimabem w kolejnej linii: dla każdej pacjentki rozpoczynającej leczenie w latach 2025–2026 koszt leczenia dostarlimabem w kolejnej linii naliczano od momentu wystąpienia progresji choroby u pacjentki, zgodnie z krzywą czasu trwania leczenia, maksymalnie do ostatniego cyklu horyzontu czasowego analizy (tj. 52. cyklu w roku 2026) (por. rozdz. 2.7.2),
- wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem wektorów kosztowych oraz opisanych powyżej liczb pacjentek kwalifikowanych do leczenia odpowiednio DOS + CAR/PAC i CAR/PAC w kolejnych tygodniach horyzontu czasowego analizy.

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - zapadalność,
 - rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO,

- nawrót choroby w stadium FIGO I-II,
- częstość przeprowadzania diagnostyki dMMR/MSI-H
- częstość występowania dMMR/MSI-H,
- pozostałe parametry:
 - rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii,
 - koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
 - koszt monitorowania pacjentek leczonych dostarlimabem w II linii w ramieniu scenariuszu istniejącym,
 - częstotliwość wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia,
 - danych o efektywności z analizy ekonomicznej generujących najmniejsze/największe inkrementalne koszty leczenia pacjentek z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentek objętych leczeniem w obu scenariuszach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31.
Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (pacjentki rozpoczynające leczenie)

Liczba pacjentek	2025	2026
Scenariusz istniejący		
DOS + CAR/PAC	■	■
CAR/PAC	■	■
Razem	■	■
Scenariusz nowy		
DOS + CAR/PAC	■	■
CAR/PAC	■	■
Razem	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

3.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

3.4.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 37.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Scenariusz	2025	2026
Liczba pacjentek z populacji docelowej rozpoczynających leczenie DOS + CAR/PAC		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 38.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	2025	2026
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

Tabela 39.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	2025	2026
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt Jemperli® jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Lek należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Aktualnie preparat Jemperli® jest już refundowany w II linii leczenia raka endometrium. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się zatem w przypadku finansowania preparatu Jemperli® ze środków publicznych w I linii leczenia raka endometrium w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zaawansowanego raka endometrium w II linii. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie zaawansowanego raka endometrium będą w stanie prowadzić poszerzoną terapię preparatem Jemperli®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Jemperli® w populacji docelowej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 40.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń dla osób z populacji docelowej.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia, jednakże ich skuteczność terapeutyczna jest niewielka. Pozytywna decyzja refundacyjna poprawi zaspokojenie niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Ryzyko negatywnego wpływu na prawa pacjenta lub prawa człowieka nie istnieje.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na dodatkowe efekty kliniczne wprowadzenie tej metody terapeutycznej zwiększy poziom satysfakcji pacjentek i ich rodzin z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentki, które wyrażą zgodę na leczenie nie istnieje.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

[Redacted text block]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text block]

SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text block]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text block]

WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii w I linii leczenia i technologii będącej innowacją terapeutyczną.

6. Ograniczenia

- Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), jak również [REDACTED]. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Odsetek pacjentek z populacji docelowej, u których będzie wykonywane badanie diagnostyczne w kierunku obecności dMMR/MSI-H został określony na podstawie poziomu wykonywania badań molekularnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. W rzeczywistości odsetek pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H może być odmienny od prognozowanego, dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (52 cykli tygodniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentek w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) w leczeniu dorosłych pacjentek z dMMR/MSI-H, z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane NFZ, dane literaturowe oraz [REDACTED] zestawiano z wynikami przedstawionymi w zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeszukania źródłach danych epidemiologicznych.

W analizie podstawowej liczebność populacji docelowej wyznaczono, wychodząc od liczby zachorowań na raka endometrium zgodnie z danymi NFZ [4]. Liczby zachorowań na raka endometrium otrzymane na podstawie danych NFZ ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy, a następnie nałożono na nie odpowiednie odsetki określające kolejne kryteria populacji docelowej. W przypadku rozkładu pacjentek na stadia zaawansowania raka endometrium oraz odsetka pacjentek w stopniu FIGO I-II z nawrotem choroby skorzystano [REDACTED]. W procesie przeszukania nie odnaleziono danych pozwalających na określenie przewidywanego poziomu testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku dMMR/MSI-H wynikającej z refundacji dostarlimabu w leczeniu raku endometrium. Z tego względu w celu określenia wartości omawianego parametru posłużono się danymi dotyczącymi zbliżonej jednostki chorobowej – raka jajnika. W celu prognozy poziomu testowania dMMR/MSI-H w raku endometrium wzięto pod uwagę, że lata 2025-2026 horyzontu czasowego analizy będą 3. i 4. rokiem kalendarzowym finansowania dostarlimabu w Polsce w raku endometrium ogółem (dostarlimab refundowany w II linii raku endometrium od września 2023) oraz wykorzystano określony na podstawie danych NFZ i KRN poziom wykonywania badań molekularnych w zaawansowanym raku jajnika w 5. i 6. roku kalendarzowym refundacji olaparybu w tym wskazaniu. Takie podejście uzasadniono obserwowanym znaczącym wzrostem liczby badań molekularnych wykonywanych w innych nowotworach [6] - jest to zatem dziedzina ciągle rozwijająca się i należy oczekiwać, że częstość wykonywania badań genetycznych w Polsce będzie się zwiększać w kolejnych latach. Założono, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w roku 2023. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz

wrażliwości należy podkreślić, iż poziom testowania w kierunku mutacji dMMR/MSI-H to jeden z parametrów analizy mających największy wpływ na uzyskiwane wyniki.

Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego Lorenzi 2020 [7] w ramach, którego na podstawie analizy wartości z kilkudziesięciu publikacji określono częstość występowania MSI-H oraz dMMR (oba parametry niezależnie) wśród pacjentek z rakiem endometrium wraz z przedziałami ufności (95% CI).

Prognozowana liczba pacjentek z populacji docelowej w niniejszej analizie wynosi [REDACTED]. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dane. W analizie przeprowadzono szereg analiz wrażliwości zmieniających liczebność populacji docelowej. Przyjęcie najniższej liczebności populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie (wariant N1) spowodowało [REDACTED], natomiast uwzględnienie wariantu N3 z najwyższą liczebnością populacji docelowej spowodowało [REDACTED]. Należy równocześnie zwrócić uwagę, że w ramach wariantu N3 analizy wrażliwości testowano uwzględnienie odsetka pacjentek z nawrotem w stadium I-II na podstawie danych z badania Michalak 2020 [21]. Odsetki określające częstość występowania nawrotów wynikające z tego badania są zdecydowanie wyższe niż wskazane w pozostałych źródłach danych ([REDACTED]), uznano je zatem za niereprezentatywne wartości skrajne. Należy podkreślić, że analiza wrażliwości ma na celu testowanie wariantów skrajnych, które jednakowoż w swej istocie powinny być scenariuszami wiarygodnymi i prawdopodobnymi. Przeprowadzanie analizy wrażliwości N3 ma jedynie charakter informacyjny i nie należy wyników dla tego wariantu traktować jako scenariusza możliwego do zaistnienia.

Aktualnie pacjentki z populacji docelowej mają do dyspozycji jedynie leczenie chemioterapią, a w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej DOS + CAR/PAC byłby pierwszą terapią celowaną molekularnie dostępną w Polsce w leczeniu I linii raka endometrium. Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego zastosowanie terapii DOS + CAR/PAC zależy od obecności dMMR/MSI-H. W analizie założono zatem, że [REDACTED]

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej [13] uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty DOS), koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H, koszty monitorowania do progresji choroby (w tym koszty monitorowania terapii i koszty monitorowania po zakończeniu leczenia), koszty monitorowania po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. W celu naliczenia ich pacjentkom rozpoczynających leczenie w kolejnych cyklach BIA, zaczerpnięto z modelu ekonomicznego niezdyskontowane wektory kosztowe określające średnie koszty leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC i CAR/PAC przypadających na pacjentkę z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty

te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentek z terapii, progresję, czas do kolejnej linii leczenia oraz zgony.

W modelu ekonomicznym [13] średnie całkowite koszty kolejnej linii dla każdego ramienia (wyznaczone na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii, długości czasu trwania każdej terapii, przyjętego dawkowania oraz kosztów jednostkowych) są naliczane jako koszt jednorazowy w momencie wystąpienia progresji choroby u pacjentki. Zawierają w sobie koszty leków, koszty podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz, jeśli jest taka konieczność, dodatkowe koszty monitorowania terapii kolejnej linii wykraczające ponad koszt monitorowania po progresji przyjęty w analizie. Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej [13] uproszczone podejście polegające na jednorazowym naliczeniu całkowitych kosztów kolejnych linii nie ma istotnego wpływu na wyniki tejże analizy, jednakże w przypadku wyznaczania wyników BIA w 2-letnim horyzoncie czasowym taka metodyka może zaburzać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego. W przypadku chemioterapii i hormonoterapii stosowanej w kolejnej linii leczenie trwa 2-3 miesiące [13], dlatego przy naliczaniu ich kosztów w ramach BIA zachowano metodykę jednorazowego naliczenia kosztów z analizy ekonomicznej. Równocześnie zgodnie z uwzględnioną w analizie ekonomicznej [13] krzywą czasu trwania leczenia, terapia dostarlimabem w monoterapii w kolejnej linii może trwać nawet 5 lat (średnio ██████████). W takim przypadku naliczenie od razu w momencie progresji średniego całkowitego kosztu terapii DOS mogłoby znacząco zawyżać wydatki płatnika publicznego, ponieważ uwzględnia w ten sposób w momencie progresji koszty, które w dużej części będą ponoszone w rzeczywistości dopiero w kolejnych latach kalendarzowych. W celu wiarygodnego naliczenia kosztów leczenia dostarlimabem w kolejnej linii leczenia, na potrzeby analizy wpływu na budżet wprowadzono modyfikację ich naliczania w porównaniu z metodyką modelu ekonomicznego – dla każdej pacjentki rozpoczynającej leczenie w latach 2025–2026 koszt leczenia dostarlimabem w kolejnej linii naliczono od momentu wystąpienia progresji choroby u pacjentki, zgodnie z krzywą czasu trwania leczenia, maksymalnie do ostatniego cyklu horyzontu czasowego analizy (tj. 52. cyklu w roku 2026).

Terapia dostarlimabem stosowanym w schemacie skojarzonym z karboplatiną i paklitaksemem stanowi skuteczną opcję leczenia skierowaną do pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H, nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych ██████████
██████████ Jednocześnie pozytywna decyzja o refundacji terapii złożonej z dostarlimabu z karboplatiną i paklitaksemem we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii w I linii leczenia.

8. Bibliografia

1. ██████████ (2024) Analiza problemu decyzyjnego. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. HTA Consulting 2024.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>.
3. ██████████
4. Liczba pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano w danych NFZ zaraportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy. - Otwarte Dane. Dostęp: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561,liczba-pacjentow-dla-ktorych-w-poszczegolnych-lata> (23.10.2023).
5. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (5.7.2022).
6. Rutkowski P, Kubiatowski T, Tysarowski A, Krzakowski M, Wasąg B, Gierczyński J, Kaczor M, Falek A, Jakubiak K. (2023) Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów. Dostęp: <https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Diagnostyka-Molekularna-w-leczeniu-nowotworow-raport.pdf>.
7. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:e1807929.
8. ██████████
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf.
10. ██████████ (2022) Analiza wpływu na budżet. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf> (4.12.2023).
12. Projekt programu lekowego Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54).
13. ██████████. Analiza ekonomiczna. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. HTA Consulting 2024.
14. 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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-21888154> (27.11.2023).
15. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
16. Więckowska B. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele*. Tom 2. Warszawa 2015.
17. Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010.
18. Stachowicz N, Smoleń A, Ciebiera M, Łoziński T, Poziemski P, Borowski D, Czekirowski A. (2021) Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. *Diagnostics (Basel)* 11(3):442.

19. Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuce K, Ibrahimov A, Erturk A, Gungorduk K, Gulseren V, Sancı M, Turkmen O, Karalok A, Kimyon G, Turan T, Ozkan NT, i in. (2018) Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis of 250 Cases. *Int J Gynecol Cancer* 28(1):161–167.
20. Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, Szych M, Hendzel K, Topczewska-Tylinska K, Nejc D, Bibik R, Korczyński J, Ciałkowska-Rysz A. (2010) Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sci* 6(6):937–944.
21. Michalak M, Warenczak Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. (2020) Adjuvant therapy for early endometrial cancer - who benefits the most from a radiation therapy? *Ginekol Pol* 91(1):6–12.
22. Serkies K, Pawłowska E, Jassem J. (2013) Postoperative therapy for uterine carcinoma. Overview of randomized trials. *Oncology in Clinical Practice* 9(6):216–224.
23. Rychlik A, Zapardiel I, Baquedano L, Maestre MÁM, Querleu D, Martín PJC. (2020) Clinical relevance of high–intermediate risk endometrial cancer according to European risk classification. *International Journal of Gynecologic Cancer* 30(10):.
24. Bidziński M, Dańska-Bidzińska A, Derlatka P, Sobiczewski P, Gmyrek L, Jońska-Gmyrek J, Panek G. (2007) [Recurrence risk analysis in patients treated for I clinical stage of endometrial cancer]. *Ginekol Pol* 78(6):471–475.
25. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye J-F, Frankendal B. (2009) Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 19(5):873–878.
26. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. (2012) External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(3):1249–1255.
27. (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373(9658):137–146.
28. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.72.2022. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/134/AWA/134_AWA_OT.4231.72.2022_Jemperli_BI_P_REOPTR.pdf.
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2016/79/> (21.7.2022).
30. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (4.3.2022).
31. Lee M, Eng G, Barbari SR, Deshpande V, Shcherbakova PV, Gala MK. (2020) Homologous Recombination Repair Truncations Predict Hypermutation in Microsatellite Stable Colorectal and Endometrial Tumors. *Clin Transl Gastroenterol* 11(3):e00149.
32. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, i in. (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67–73.
33. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM, Spirtos NM, Small WJ, Tewari KS, Richards WE, Nakayama J, i in. (2019) Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 380(24):2317–2326.
34. Wysocki P. *Oncology Update 2019*. Gdańsk 2019.
35. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czapczak D, Paszko Z, Bidziński M, Olszewski W, Goluda C. (2007) Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 133(6):361–371.
36. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, i in. (2022) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 386(5):437–448.
37. Byron SA, Gartside M, Powell MA, Wellens CL, Gao F, Mutch DG, Goodfellow PJ, Pollock PM. (2012) FGFR2 point mutations in 466 endometrioid endometrial tumors: relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 mutations and clinicopathological features. *PLoS One* 7(2):e30801.
38. Bidziński M. *Nowotwory trzonu macicy*. Warszawa 2011.

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	13
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku	14
	15
Tabela 4.	Liczebność populacji obejmującej pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	16
Tabela 5.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	21
Tabela 6.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych KRN.....	25
Tabela 7.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [16].....	26
Tabela 8.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane z KRN skorygowane o odsetek z publikacji Więckowska 2015	26
Tabela 9.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych NFZ	27
Tabela 10.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium uwzględniona w analizie	27
Tabela 11.	Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO w momencie diagnozy – dane literaturowe.....	28
Tabela 12.	Stopień zaawansowania nowotworu według FIGO u nowych pacjentek z rakiem endometrium –	29
Tabela 13.	Rozkład ze względu na stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie	29
Tabela 14.	Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – dane literaturowe.....	30
	30
Tabela 16.	Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy.....	32
Tabela 17.	Częstość nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie	32
Tabela 18.	Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium – analiza podstawowa	32
Tabela 19.	Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV) – analiza podstawowa	33
Tabela 20.	Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium.....	34
Tabela 21.	Poziom wykonywanych badań molekularnych u pacjentek z rakiem jajnika w latach 2017-2022	34
Tabela 22.	Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie.....	36
Tabela 23.	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium (FIGO I-IV) – Lorenzi 2020 [7]	37
Tabela 24.	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie	37
Tabela 25.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	38
Tabela 26.	Liczebność populacji docelowej – analizy wrażliwości	38
Tabela 27.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	39
Tabela 28.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym.....	39

		40
Tabela 30.	Pozostałe koszty jednostkowe uwzględnione w analizie	42
Tabela 31.	Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (pacjentki rozpoczynające leczenie)	46
		47
		47
		48
		49
		49
Tabela 37.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	50
Tabela 38.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z uwzględnieniem RSS	50
Tabela 39.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki bez uwzględnienia RSS	50
Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Jemperi® ze środków publicznych	51
Tabela 41.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet	64
Tabela 42.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	66
Tabela 43.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS	68
Tabela 44.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS	69
Tabela 45.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	71
Tabela 46.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – baza GBL	72
Tabela 47.	Stopień zaawansowania raka endometrium – dane zagraniczne	73
Tabela 48.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy – Więckowska 2015 [16]	73
Tabela 49.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Chmyłko 2010 [17]	73
Tabela 50.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Stachowicz 2021 [18]	74
Tabela 51.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Ozgul 2018 [19]	74
Tabela 52.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii – Serkies 2013	74
Tabela 53.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii w stopniu zaawansowania FIGO I i FIGO II wyznaczone na podstawie publikacji Serkies 2013	75
Tabela 54.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Rychlik 2020 [16]	75
Tabela 55.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – dane polskie	76
Tabela 56.	Odsetek wznów nowotworowych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii – Chmyłko 2010 [17]	76
Tabela 57.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Bidziński 2007 [24]	77
Tabela 58.	Odsetek pacjentek z MSI – Byron 2012 [37]	77
Tabela 59.	Odsetek pacjentek z dMMR – dane zagraniczne	78
Tabela 60.	Odsetek pacjentek z MSI-H – dane zagraniczne	78
Tabela 61.	Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie	79
Tabela 62.	Odsetek pacjentek z rakiem trzonu macicy z dMMR – dane polskie	79
Tabela 63.	Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie	79
		80
		81

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi KRN	25
Wykres 2.	Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi NFZ	27
Wykres 3.	Krzywa TTD dla DOS w monoterapii w II linii leczenia raka endometrium	43

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 41.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2, 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.4, 1.5
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 7.1	
W analizach, o których mowa (...) wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej	Nie dotyczy
§ 7.2.	
W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy (...) zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami (...)	Rozdz. 1.4
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 42.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
Zapadalność	Z0	9 472	9 549	Rozdz. 2.5.1
	Z1	8 639	8 809	
Rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO	FIGO_0	[REDACTED]		Rozdz. 2.5.2
	FIGO_1	Więckowska 2015 (FIGO I-II: 74%, FIGO III-IV: 26%)		
	FIGO_2	Stachowicz 2021 (FIGO I-II: 84%, FIGO III-IV: 16%)		
Nawrót choroby w stadium FIGO I-II	N0	[REDACTED]		Rozdz. 2.5.3.1
	N1	Ozgul 2017 (FIGO I-II: 12%)		
	N2	Gottwald 2010 (FIGO I: 6%, FIGO II: 28%)		
	N3	Michalak 2020 (FIGO I: 21%, FIGO II: 42%)		
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	MSI_S0	56,2%	69,1%	Rozdz. 2.5.6
	MSI_S1	46,2%	59,1%	
	MSI_S2	66,2%	79,1%	
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	MSI_0	26%		Rozdz. 2.5.7
	MSI_1	23%		
	MSI_2	29%		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
Rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia	SubT0	Na podstawie danych z badania RUBY		Rozdz. 2.7.2
	SubT1	Na podstawie danych z badania UK RWE		
	SubT2	W ramieniu DOS + CAR/PAC: na podstawie danych z badania RUBY W ramieniu CAR/PAC: przyjęto, że rozkład kolejnych linii po terapii CAR/PAC jest taki sam, jak po terapii DOS + CAR/PAC		
	SubT3	W ramieniu DOS + CAR/PAC: na podstawie danych z badania RUBY W ramieniu CAR/PAC: przyjęto, że po wystąpieniu progresji po terapii CAR/PAC 100% pacjentek leczonych kolejną linią dostanie monoterapię dostarlimabem.		
Koszt jednostkowy badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H	C_U_Diag0	3 868,11 zł		Rozdz. 2.7.2
	C_U_Diag1	4 418,70 zł		
Naliczanie kosztu badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym	C_Diag_CP0	U wszystkich pacjentek rozpoczynających leczenie CAR/PAC		Rozdz. 2.5.6, 2.7.2
	C_Diag_CP1	U pacjentek wymagających zastosowania II linii leczenia spośród pacjentek rozpoczynających leczenie CAR/PAC		
Koszt monitorowania pacjentek leczonych dostarlimabem w II linii w ramieniu scenariuszu istniejącym	C_M_DOSII0	Koszt zgodny z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ – uwzględnienie aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego B.148		Rozdz. 2.7.2
	C_M_DOSII1	Skorygowany koszt monitorowania – uwzględnienie zapisów uzgodnionego programu lekowego		
Częstotliwość wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia	C_M_offT0	Raz w miesiącu		Rozdz. 2.7.2
	C_M_offT1	Raz na dwa miesiące		
Dane o efektywności z analizy ekonomicznej	AE0	<p>Jak w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej:</p> <p>Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Rozkład sklepany z 2 węzłami – szanse</p> <p>Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego: CAR/PAC: Rozkład log-logistyczny + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji DOS + CAR/PAC: Na podstawie OS CAR/PAC skorygowanego przez HR (■) + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji</p>		Rozdz. 2.7.2, Analiza ekonomiczna [13]
	AE1	<p>Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Rozkład sklepany z 2 węzłami - szanse + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji</p> <p>Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego: CAR/PAC: Rozkład log-logistyczny + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji DOS + CAR/PAC: Na podstawie OS CAR/PAC skorygowanego przez HR (■) + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji</p>		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
	AE2	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Rozkład sklejany z 2 węzłami – szanse		
		Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego: Ekstrapolacja w pełni parametryczna – bez wykorzystania krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 43.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
Z1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
FIGO_1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
FIGO_2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
N1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
N2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
N3	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
MSI_S1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
MSI_S2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
MSI_1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
MSI_2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
SubT1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
SubT2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
SubT3	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C_Diag1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C_Diag_CP1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C_M_DOSII1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
C_M_offT1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
AE1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
AE2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████

A.1.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

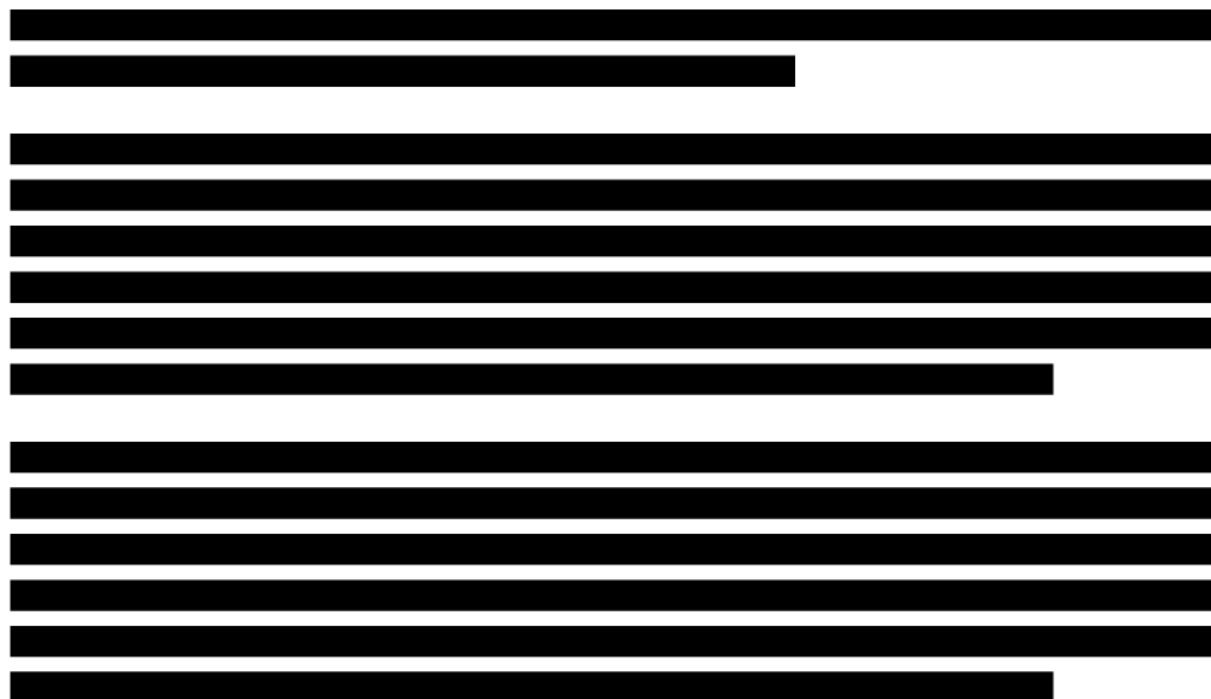
Tabela 44.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
Z1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
FIGO_1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
FIGO_2	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████
N1	Wydatki na DOS	████████	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
N2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N3	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSI_S1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSI_S2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSI_1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSI_2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
SubT1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
SubT2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
SubT3	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
C_Diag1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
C_Diag_CP1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
C_M_DOSII1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
C_M_offT1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
AE1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
AE2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				

A.1.4. Podsumowanie

[Redacted content]



A.2. Przegląd doniesień naukowych dotyczących epidemiologii raka endometrium

W celu odnalezienia danych dotyczących epidemiologii raka endometrium dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [30]. Przeszukania dokonano 14 września 2023 r. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(endometrial OR endometrium) AND (neoplasm or neoplasms or cancer or cancers or tumor or tumors or tumour or tumours or carcinoma)	54 814
#2	poland or polish	443 393
#3	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	6 300 417
#4	#1 AND #2 AND #3	300
Data przeszukania: 14.09.2023 r.		

W ramach przeszukania łącznie odnaleziono 300 publikacji. Po analizie abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 31 publikacji.

W dniu 17 października 2023 roku dokonano także przeszukania w Polskiej Bibliotece Lekarskiej GBL zawiązując przeszukiwanie do publikacji z lat 2015-2023 dotyczących raka endometrium. W ramach tego przeszukania odnaleziono 18 pozycji literaturowych (Tabela 46).

Tabela 46.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – baza GBL

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	rak endometrioidalny AND 2015-2023	18
Data przeszukania: 17.10.2023 r.		

Dodatkowo, w celu odnalezienia danych epidemiologicznych dokonano niesystematycznego przeglądu sieci Internet.

Ostatecznie do analizy włączono następujące publikacje: Lee 2020 [31], CG Atlas 2013 [32], Więckowska 2015 [16], Chmyłko 2010 [17], Stachowicz 2021 [18], Ozgul 2018 [19], Serkies 2013 [22], Sorbe 2009 [25], Sorbe 2011 [26], Rychlik 2020 [23], Matei 2019 [33], Michalak 2020 [21], Gottwald 2010 [20], Bidziński 2007 [24], Wysocki 2019 [34] oraz Konopka 2007 [35], Makker 2022 [36], Byron 2012 [37] oraz Lorenzi 2020 [7].

Powyżej wymienione badania zawierają dane dotyczące:

- stopnia zaawansowania nowotworu,
- częstości występowania nawrotów choroby,
- odsetka pacjentek z dMMR/MSI-H.

A.2.1. Stopień zaawansowania nowotworu

Dane zagraniczne

W ramach przeszukania literatury odnaleziono 2 publikacje raportujące stopień zaawansowania raka endometrium: Lee 2020 [31] oraz CG Atlas 2013 [32]. Publikacja Lee 2020 analizowała fenotypy hipermutacyjne w nowotworach ze stabilnością mikrosatelitarną z dwóch zbiorów danych, w tym 515 próbek pacjentek z rakiem endometrium raportujące stopnie zaawansowania choroby ze zbioru CG Atlas. Badanie CG Atlas 2013 analizowało próbki DNA 288 pacjentek z rakiem endometrialnym z 2012 roku. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentek w danym stadium zaawansowania w skali FIGO oraz procentowy rozkład pacjentek w stadium FIGO I-II oraz III-IV (Tabela 47). Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II wyniósł od 72% do 79%, a w stopniu FIGO III-IV wyniósł od 21% do 28%. Powyższe wyniki są spójne, natomiast warto zauważyć, że analizowane dane w obydwóch publikacjach pochodzą z jednego zbioru danych (w przypadku publikacji Lee 2020 nie jest podany okres, z którego próbki pacjentek zostały poddane badaniu).

Tabela 47.
Stopień zaawansowania raka endometrium – dane zagraniczne

Źródło	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania	
		FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I-II	FIGO III-IV
Lee 2020 [31]	515	319	50	119	27	71,7%	28,3%
CG Atlas 2013 [32]	288	207	21	50	10	79,2%	20,8%

Dane polskie

Z przeszukania niesystematycznego danych polskich odnaleziono dwie pozycje zawierające podział pacjentek z rakiem endometrium na stopnie zaawansowania choroby w skali FIGO. W publikacji Więckowska 2015 [16] przedstawiono skorygowane dane KRN rozkładu zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy w latach 2010-2012 (Tabela 48) Udział pacjentek w stopniu FIGO I-II wyniósł średnio 74%, a w stopniu FIGO III-IV – 26% (średnia z lat 2010-2012).

Tabela 48.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy – Więckowska 2015 [16]

Rok	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
		FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
2010	6 000	944	3 589	764	703	15,7%	59,8%	12,7%	11,7%
2011	6 337	1 105	3 600	894	738	17,4%	56,8%	14,1%	11,6%
2012	6 386	1 263	3 443	923	757	19,8%	53,9%	14,5%	11,9%
2010-2012	18 723	3 312	10 632	2 581	2 198	17,7%	56,8%	13,8%	11,7%

W publikacji Chmyłko 2010 [17] analizowano dane 1 060 pacjentek, które w latach 1982-2001 były poddane leczeniu z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w różnych ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania choroby według FIGO w momencie rozpoznania choroby została podana dla 1 045 pacjentek (Tabela 49). Udział pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, a w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) stanowił 16%.

Tabela 49.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Chmyłko 2010 [17]

Źródło	Lata leczenia	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w danym stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
			FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Chmyłko 2010 [17]	1982-2001	1 045	715	161	137	32	68,4%	15,4%	13,1%	3,1%

W publikacji Stachowicz 2021 [18] analizowano dane 394 pacjentek, u których w latach 2012-2020 w trzech polskich ośrodkach wykonano USG transwaginalne z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy. Raka endometrium zdiagnozowano u 236 pacjentek i dla tej grupy została podana częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania choroby według FIGO w momencie rozpoznania choroby (Tabela 50). Udział pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, a w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) stanowił 16%.

Tabela 50.

Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Stachowicz 2021 [18]

Źródło	Lata leczenia	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w danym stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
			FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Stachowicz 2021 [18]	2012-2020	236	152	47	30	7	64,4%	19,9%	12,7%	3,0%

A.2.2. Częstość występowania nawrotu choroby

Dane zagraniczne

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono publikację Ozgul 2018 [19] zawierającą dane dotyczące odsetka nawrotów pacjentek w początkowym stadium zaawansowania (FIGO II) raka endometrium leczonych operacyjnie w I linii terapii. W badaniu uwzględniono dane 250 pacjentek leczonych w latach 2002-2015 w Turcji. Odsetek nawrotów po 5 latach obserwacji wyniósł 11,6% (Tabela 51).

Tabela 51.

Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Ozgul 2018 [19]

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Ozgul 2018 [19]	FIGO II	250	29	11,6 %	5 lat

W pracy przeglądowej Serkies 2013 [22] zebrano badania III fazy dotyczące pooperacyjnego leczenia endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO I-II). W trzech badaniach, w których pacjentki miały zastosowaną radioterapię pooperacyjną, zostały przedstawione dane informujące o wznowach (Tabela 52). Odsetek nawrotów w stadium FIGO I wyniósł od 4% do 8%, a w stadium FIGO I-II ok. 13%.

Tabela 52.

Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii – Serkies 2013

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
ASTE / EN.5 2009 [27]	FIGO IA, IC, IIA	905	13,2%	5 lat

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Sorbe 2009 [25]	FIGO IA, IB	645	4%	brak danych
Sorbe 2011 [26]	FIGO I	527	8%	brak danych

Można przyjąć, że średnia ważona częstości występowania nawrotów z badań Sorbe 2009 [25] oraz Sorbe 2011 [26] odpowiada pacjentkom w stopniu zaawansowania FIGO I (6%). Z kolei wartość 13,2% z publikacji ASTE / EN.5 2009 przypisano pacjentkom w stopniu FIGO II (Tabela 53).

Tabela 53.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii w stopniu zaawansowania FIGO I i FIGO II wyznaczone na podstawie publikacji Serkies 2013

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentek z nawrotem po leczeniu operacyjnym i radioterapii	Źródło
FIGO I	6%	Sorbe 2009 (FIGO IA, IB), Sorbe 2011 (FIGO I)
FIGO II	13,2%	ASTE / EN.5 2009 (FIGO IA, IC, IIA)

Badanie Rychlik 2020 [23] obejmowało dane z 4 ośrodków hiszpańskich oraz 1 francuskiego i dotyczyło jedynie pacjentek z rakiem endometrium o średnim ryzyku nawrotu w stadium FIGO I. Przeprowadzone zostało w latach 2000-2018 (Tabela 54). Do badania włączono 477 pacjentek, a nawrót choroby wystąpił u 13% z nich.

Tabela 54.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Rychlik 2020 [16]

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Rychlik 2020 [16]	FIGO I	477	61	12,9%	5 lat

Oprócz powyższych publikacji odnaleziono badanie kliniczne III fazy Matei 2019 [33] przeprowadzone w latach 2008-2017. Populację badania stanowiły kobiety w wieku 18 lat lub starsze, u których wystąpił rak endometrium w stopniu zaawansowania według FIGO III lub IVA dowolnego podtypu histologicznego lub u których wystąpił rak jasnokomórkowy lub surowiczny w I lub II stopniu zaawansowania według FIGO I-II i zostało u nich przeprowadzone leczenie operacyjne w ciągu 8 tygodni przed przystąpieniem do badania. Cele badania było porównanie efektywności adjuwantowej chemioradioterapii w porównaniu z adjuwantową chemioterapią u tych pacjentek. Po 5-letnim okresie obserwacji brak nawrotu obserwowano u 59% pacjentek z ramienia chemioradioterapii oraz 58% u pacjentek z ramienia chemioterapii, co przekłada się na odsetek pacjentek z nawrotami wynoszący odpowiednio 41% i 42%. Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II stanowił tylko 2% badanej populacji, a 98% pacjentek w badaniu było w stopniu FIGO III-IVA. Z tego powodu publikacja Matei 2019 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Dane polskie

W przeszukaniu odnaleziono publikacje Michalak 2020 [21] oraz Gottwald 2010 [20], na podstawie których możliwe było oszacowanie odsetka nawrotów po leczeniu operacyjnym pacjentek we wczesnym stadium (FIGO I-II) raka endometrium. W badaniu Michalak 2020 wzięło udział 419 pacjentek leczonych operacyjnie z powodu raka endometrium w latach 2010-2012. Kwalifikacja do leczenia uzupełniającego opierała się na wynikach badania patomorfologicznego zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Po 5-letnim okresie obserwacji odsetek nawrotów wyniósł 21,3% w stopniu FIGO I oraz 41,8% w stopniu FIGO II (Tabela 55). W publikacji Gottwald 2010 przeprowadzono retrospektywny przegląd 142 pacjentek z rakiem endometrium po operacji leczonych radioterapią/chemioterapią w latach 2002-2004 w Łodzi, w tym 114 pacjentek w stadium zaawansowania FIGO I-II. Odsetek nawrotów po 5 letnim okresie obserwacji wśród pacjentek wyniósł 6,3% w stopniu FIGO I oraz 27,8% w stopniu FIGO II (Tabela 55).

Tabela 55.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – dane polskie

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Okres obserwacji
Michalak 2020 [21]	FIGO Ia	112	32	28,6%	5 lat
	FIGO Ib	216	38	17,6%	
	FIGO II	91	38	41,8%	
	FIGO Ia-Ib	328	70	21,3%	
	FIGO Ia-II	419	108	25,8%	
Gottwald 2010 [20]	FIGO I	96	6	6,3%	5 lat
	FIGO II	18	5	27,8%	
	FIGO I-II	114	11	9,6%	

W publikacji Chmyłko 2010 [17] (rozdz. A.2.1) dla części pacjentek podano dane dotyczące występowania wznów nowotworowych w zależności od stadium zaawansowania choroby. Pacjentki, u których występował nawrót choroby, leczone były operacyjnie, operacyjnie z radioterapią lub wyłącznie radioterapią. Dane liczbowe pacjentek ze wznową w początkowym stadium zaawansowania (FIGO I-II) raka błony śluzowej trzonu macicy zostały przedstawione w poniżej tabeli (Tabela 56). Średni odsetek nawrotów wyniósł 5,7% w stopniu FIGO I oraz 21,9% w stopniu FIGO II.

Tabela 56.
Odsetek wznów nowotworowych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii – Chmyłko 2010 [17]

Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek ze wznową	Liczba pacjentek bez wznowy	Odsetek nawrotów
FIGO I	27	447	5,7%
FIGO II	25	89	21,9%
FIGO I-II	52	536	8,8%

Do badania Bidziński 2007 [24] włączono 203 chorych na raka błony śluzowej macicy, spośród 241 leczonych od 1 stycznia 2001 do 31 grudnia 2003 w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie, u których na podstawie klasyfikacji klinicznej, przed rozpoczęciem leczenia, ustalono stopień zaawansowania I według FIGO. U 29 pacjentek (14%) nastąpił nawrót choroby (Tabela 57). Spośród wszystkich chorych w badaniu jedynie 223 były operowane, pozostałe ze względu na zły stan ogólny zakwalifikowano do niechirurgicznych sposobów terapii (głównie radioterapii).

Tabela 57.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Bidziński 2007 [24]

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Bidziński [15]	FIGO I	203	29	14,3%	Średni czas obserwacji: 43 miesiące

A.2.3. Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H

Dane zagraniczne

W ramach przeszukania literatury odnaleziono publikację Makker 2022 [36], która prezentowała wyniki badania klinicznego III fazy KEYNOTE-775. Populację stanowili pacjenci z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym nowotworem endometrium po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie. Do badania włączono 827 pacjentek z 21 krajów leczonych w latach 2018 – 2020. Wśród badanych 697 pacjentek stwierdzono chorobę z pMMR (ang. *MMR proficient*), natomiast u 130 pacjentek wykryto chorobę z dMMR, co stanowiło 16% badanej grupy (Tabela 59).

Publikacja Byron 2012 [37] badająca mutacje genów w raku endometrium również zestawiała dane pacjentek odnośnie niestabilności mikrosatelitarnej. Zbadano 466 próbek guzów pacjentek leczonych operacyjnie w latach 1991-2006 w USA. Obecność MSI stwierdzono u 34% biorących udział w badaniu (Tabela 58). Nie wyszczególniono u jakiego odsetka pacjentek wystąpiła wysoka niestabilność mikrosatelitarna.

Tabela 58.
Odsetek pacjentek z MSI – Byron 2012 [37]

Źródło	Populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI	Odsetek MSI
Byron 2012 [37]	ogólna	466	158	33,9%
	FIGO I-II	386	129	33,4%
	FIGO III-IV	80	29	36,3%

Częstość występowania MSI-H została raportowana z kolei w badaniach Lee 2020 [31] oraz CG Atlas 2013 [32] (rozd. A.2.1).

W ramach badania Lee 2020 [31] analizowano 2 podgrupy pacjentek z rakiem endometrium – 515 pacjentek z badania The Cancer Genome Atlas (TCGA) PanCancer oraz 188 pacjentek z kohorty MSK-IMPACT (Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC]). Dla łącznej liczby badanych z rakiem endometrium w publikacji Lee 2020, odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 26% (Tabela 60).

W ramach publikacji CG Atlas 2013 [32] przedstawiono dane The Cancer Genome Atlas Research Network dla 373 pacjentek z rakiem endometrium, zgodnie z którymi odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 34% (Tabela 60).

Najbardziej kompleksowym źródłem danych o częstości występowania dMMR/MSI-H wśród pacjentek z rakiem endometrium był przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [7], zajmujący się epidemiologią nowotworów z dMMR i MSI-H. Na podstawie metaanalizy danych z 26 publikacji wyznaczono odsetek pacjentek z dMMR w populacji ogólnej raka endometrium, który wyniósł 25% (skumulowane dane dla 5 248 pacjentek z rakiem endometrium) (Tabela 59). Z kolei metaanaliza 27 publikacji wykazała, że odsetek pacjentek z MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium wynosi 26% (skumulowane dane dla 6 813 pacjentek z rakiem endometrium) (Tabela 60). W przeglądzie oszacowano również częstość występowania MSI-H w początkowym (FIGO I-II) oraz zaawansowanym stadium (FIGO III-IV), który wyniósł odpowiednio 27% i 29%. Odsetki te są wyższe niż dla populacji ogólnej, ale warto jednak zaznaczyć, że w tym przypadku do metaanalizy zostało włączonych tylko kilka badań (4 dla stadium FIGO I-II oraz 3 dla stadium FIGO III-IV). Przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [7] uznano zatem za główne źródło danych dotyczące występowania dMMR/MSI-H w populacji pacjentek z rakiem endometrium.

Tabela 59.
Odsetek pacjentek z dMMR – dane zagraniczne

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z dMMR	Odsetek dMMR
Makker 2022 [36]	Zaawansowane/nawrotowe	827	130	15,7%
Lorenzi 2020 [7]	Ogólna	5 248	1 302	24,8%

Tabela 60.
Odsetek pacjentek z MSI-H – dane zagraniczne

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI-H	Odsetek MSI-H
Lee 2020 [31]	Ogólna	703	180	25,6%
CG Atlas 2013 [32]	Ogólna	373	127	34,0%
Lorenzi 2020 [7]	Ogólna	6 813	1 773	26,0%
	FIGO I-II	1 360	374	27,5%
	FIGO III-IV	109	32	29,4%

Dane poglądowe

Publikacja Bidziński 2011 [38] prezentuje poglądowy zakres występowania MSI z podziałem na typy raka endometrium: Typ I rak endometrioidny (80% wśród raka endometrium) oraz typ II rak nie-endometrioidny (20% wśród raka endometrium). Zgodnie z publikacją niestabilność mikrosatelitarna może występować u 20%–40% pacjentek z rakiem endometrium typu I i tylko u 0%–5% pacjentek z rakiem endometrium typu II (Tabela 61).

Tabela 61.
Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie

Źródło	Typ I raka endometrium	Typ II raka endometrium
Bidziński 2011 [38]	20%-30%	0%-5%

W publikacji Wysocki 2019 [34] w części omawiającej raka trzonu macicy została zawarta informacja dotycząca dMMR. Zaraportowano, że zaburzenia naprawy niesparowanych zasad występują u około 15% chorych na zaawansowanego raka trzonu macicy (Tabela 62).

Tabela 62.
Odsetek pacjentek z rakiem trzonu macicy z dMMR – dane polskie

Źródło	Stadium	Odsetek dMMR
Wysocki 2019 [34]	Zaawansowane	15%

Dane polskie

W publikacji Konopka 2007 [35] przedstawiono wyniki badania obejmującego próbki 56 guzów endometrium i krwi obwodowej uzyskane od tych samych kobiet, które przeszły operację raka endometrium w latach 2002-2004 w Warszawie i we Wrocławiu. Częstość występowania MSI została określona na 32% w badanej grupie, czyli w tylu przypadków guz wykazywał niestabilność w co najmniej 2 z 9 markerów (Tabela 63). Nie wyszczególniono, u jakiego odsetka wystąpiła wysoka niestabilność mikrosatelitarna.

Tabela 63.
Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie

Źródło	Stadium/Typ	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI	Odsetek MSI
Konopka 2007 [35]	FIGO I-IV	56	18	32,1%

[REDACTED]

[REDACTED]

		[REDACTED]					[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]										
		[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	