
Załącznik nr 1

W odpowiedzi na pismo nr **OT.423.1.42.2024.4.KO** dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego **Jemperli, dostarlimabum**, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

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

- *w opisie problemu zdrowotnego przedstawiono dane epidemiologiczne m.in. na podstawie szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN z 2020 r. Jednocześnie w powyższej bazie dostępne są już dane z 2022 r. Podobnie w przypadku danych z KRN uwzględniono dane do 2019-2020 r., podczas gdy dostępne są już nowsze dane (do 2021 r.). Tym samym niezbędne jest przeprowadzenie aktualizacji opisu epidemiologii. Ponadto, należy również zaktualizować oszacowania populacji przedstawione w analizie wpływu na budżet (AWB) w oparciu o najnowsze dane KRN.*

Odp.: W odpowiedzi na uwagi zgłoszone w piśmie zaktualizowano prezentowane dane epidemiologiczne pochodzące z baz GLOBOCAN oraz KRN, oraz zaktualizowano oszacowania populacji w AWB (APD Rozdz. 2.2., AWB Rozdz. 2.5).

- *uwzględniono nieaktualne na dzień złożenia wniosku wytyczne NCCN. Wytyczne należy zaktualizować zgodnie z najnowszą dostępną wersją tj. 2.20241.*

Odp.: Uzupełniono w aktualnej wersji APD wytyczne NCCN w wersji v.2.2024 (APD Rozdz. 2.8.).

- *w analizie problemu decyzyjnego (APD) nie przedstawiono rekomendacji refundacyjnej PBAC 2023. Ponadto, opracowanie (w tym analizę ekonomiczną) należy uzupełnić o wszystkie aktualnie dostępne rekomendacje w tym: SMC 2024, CADTH 2024, NICE 2023, G-BA 2024, NCPE 2024*

Odp.: Uzupełniono APD o rekomendację refundacyjną PBAC 2023. Dodatkowo, zgodnie z prośbą wystosowaną w piśmie, uzupełniono analizy o wskazane rekomendacje finansowe opublikowane po dacie złożenia wniosku, tj. SMC 2024, CADTH 2024, NICE 2023, G-BA 2024, NCPE 2024 (APD Rozdz. 4., AE Rozdz. A.2, 7.2).

- *w APD i AWB [REDACTED]*
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Odp.: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- *w analizie ekonomicznej (AE) wykorzystano „otrzymany od Zamawiającego” przegląd systematyczny dotyczący wartości użyteczności, wykonany 10.11.2021 r. Przedstawiono komentarz wskazujący na aktualizację wyszukiwania w lutym 2023 r. znajdującą się w modelu, jednak ze względu na brak arkusza kalkulacyjnego zawierającego model nie ma możliwości weryfikacji tej informacji. W związku z powyższym proszę o aktualizację przeglądu.*

Odp.: Analizę ekonomiczną uzupełniono o szczegółowe informacje dotyczące aktualizacji przeglądu użyteczności z lutego 2023 r. (AE Rozdz. A.1.2) oraz dołączono do bibliografii dokumentację tego przeglądu.

- *w ramach analizy ekonomicznej w zakresie danych dotyczących śmiertelności wykorzystano dane GUS za rok 2022. Na dzień złożenia wniosku dostępne były już dane za rok 2023. Z uwagi na powyższe proszę o wykorzystanie w analizach najbardziej aktualnych danych.*

Odp.: Analiza ekonomiczna została uaktualniona o dane GUS za rok 2023 (AE Rozdz. 3.2.5).

W ramach pisma wystosowano także prośbę o aktualizację przeglądów przeprowadzonych w analizie klinicznej (AKL) oraz aktualizację wyników AKL oraz AE w zakresie najnowszych danych OS raportowanych w publikacji Powell 2024. Wychodząc naprzeciw prośbom Agencji, zaktualizowano AKL o wyniki drugiej analizy cząstkowej opublikowane po dacie złożenia wniosku w publikacji Powell 2024 (AKL Rozdz. 5.2.). Jednocześnie odstąpiono od aktualizacji przeszukań w ramach analizy, które były aktualne z dniem złożenia wniosku, gdyż działanie to wymagałoby bardzo dużego nakładu pracy i byłoby niemożliwe do zrealizowania w przewidzianym czasie. Przypuszczać można jednak, że w ostatnim czasie nie opublikowano istotnych doniesień, innych niż Powell 2024. Aktualizację analizy ekonomicznej przeprowadzono w formie dodatkowego scenariusza obliczeniowego, którego metodykę i wyniki przedstawiono w aneksie dokumentu (AE Aneks B).

Ponadto, w odpowiedzi na prośbę Agencji, zaktualizowano analizę konwergencji w ramach AE o wskazane najnowsze publikacje, opublikowane po dacie złożenia wniosku, tj. Huo 2024, Zhu 2024, Benjamin 2024 (AE Rozdz. 7.2), a także zaktualizowano analizy względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz najnowsze zarządzenia DGL i DSOZ.

II. W ramach analizy klinicznej:

2. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu.

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono charakterystyki kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 oraz QLQ-EN24, przy pomocy których oceniono jakość życia pacjentów w badaniu RUBY.

Odp.: Informacje te zostały uzupełnione w aktualnej wersji analizy (AKL Aneks D oraz Aneks G.1.).

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej.

Wyjaśnienie: W AE wnioskodawca wskazuje, że dane dotyczące bezpieczeństwa wykorzystane do modelowania tj.: zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek w którymkolwiek z rozważanych ramion (DOS + CAR/PAC lub CAR/PAC) określono na

podstawie danych dla populacji ITT (ang. intention-to-treat) z badania RUBY. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie klinicznej nie przedstawiono powyższych wyników

Odp.: W AKL zaprezentowano dane z badania RUBY dot. występowania zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia ciężkości w populacji wnioskowanej, tj. w podgrupie pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), a także dane dot. występowania zdarzeń niezależnie od stopnia ciężkości w populacji ITT. Aktualną wersję analizy uzupełniono o dane wykorzystywane do modelowania w ramach AE, tj. dane dot. zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek w którymkolwiek z rozważanych ramion określone na podstawie danych dla populacji ITT (AKL Aneks A.3.1.).

4. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono informacji o istotności klinicznej wyników uzyskanych w zakresie zmiany jakości życia.

Odp.: Informacje te zostały uzupełnione w aktualnej wersji analizy (AKL Rozdz. 5.1.5 oraz Aneks D).

III. W ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet

5. AE i AWB nie zawierają dokumentu elektronicznego, umożliwiającego odpowiednio powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia) oraz powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Odp.: Dokument elektroniczny do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet nie został wcześniej załączony do wniosku refundacyjnego ze względu na ograniczenia wprowadzone w systemie SOLR obejmujące wielkość i rodzaj pliku (zawierającego makra). Dokument ten zostanie przekazany razem z odpowiedzią na pismo oraz uaktualnionymi wersjami analiz.

IV. W ramach analizy ekonomicznej:

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

Odp.: Koszty monitorowania w proponowanym programie lekowym zostały dostosowane do treści programu uzgodnionej z MZ.

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

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- nie przedstawiono uzasadnienia dla założenia, że badanie dMMR/MSI-H jest wykonywane jedynie u pacjentek z rakiem zaawansowanym;*

Odp.: W przebiegu leczenia raka endometrium na etapie leczenia postaci niezaawansowanej nowotworu nie są dostępne terapie, których stosowanie jest zależne od występowania poszczególnych mutacji, w tym dMMR/MSI-H, zatem nie ma potrzeby przeprowadzania testowania genetycznego na wczesnym etapie leczenia. Jednocześnie w zaawansowanym oraz nawrotowym raku endometrium dostępne jest leczenie dostarlimabem (aktualnie od drugiej linii leczenia). Ponieważ status dMMR/MSI-H nie zmienia się u pacjentki w czasie, testowanie genetyczne jest możliwe już na etapie całościowego planowania leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, a zatem jeszcze przed rozpoczęciem 1. linii leczenia. Dzięki temu możliwe jest zaplanowanie 1. linii leczenia z uwzględnieniem możliwości zastosowania dostarlimabu w 2. linii.

W związku z tym w analizie założono, że rozwój testowania dMMR/MSI-H nastąpił już w momencie rozpoczęcia refundacji dostarlimabu w 2. linii leczenia i że rozszerzenie refundacji na 1. linię leczenia nie spowoduje dalszego wzrostu testowania dMMR/MSI-H. Nawet jeśli lekarze będą decydować o testowaniu dMMR/MSI-H na wcześniejszym etapie leczenia, będzie to pochodną rozpoczęcia finansowania dostarlimabu, a nie rozszerzenia kryteriów włączenia o 1. linię raka zaawansowanego lub nawrotowego.

- w analizie podstawowej nie uwzględniono procesu zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych. Natomiast w ramach analizy wrażliwości założono, zgodnie z modelem globalnym, że proces zanikania efektu terapeutycznego DOS rozpocznie się od 208 cyklu, tj. po 4 latach od rozpoczęcia leczenia – nie przedstawiono źródła tych założeń;*

Odp.:

W analizie podstawowej, podobnie jak w modelu oryginalnym, nie uwzględniono procesu zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych PFS i OS. Dane kliniczne z badania RUBY potwierdzają trwałe korzyści z leczenia DOS + CAR/PAC dla kluczowych punktów końcowych. W szczególności wyniki po pierwszej progresji nie wykazały spadku efektu leczenia dostarlimabem. Również Komitet NICE w ramach dokumentu *Technology appraisal guidance* do analizy dla DOS w I linii¹ uznał założenie o trwałości efektu terapeutycznego dostarlimabu za zasadne. Komitet NICE w swojej ocenie zauważył, że w badaniu RUBY nie obserwowano wyraźnego zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu, nie ma też dowodów na to, czy i kiedy efekt taki mógłby zachodzić. Zauważył również, że leczenie immunoterapią jest szczególnie skuteczne w przypadku nowotworów dMMR/MSI-H, co zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych. Na tej podstawie Komitet NICE uznał, że uwzględnienie w analizie ekonomicznej procesu zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu nie jest uzasadnione.

W ramach scenariusza WanE analizy wrażliwości przyjęto jak w modelu oryginalnym, że po 7 latach od rozpoczęcia leczenia prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji / przeżycia całkowitego w ramieniu DOS + CAR/PAC w danym cyklu osiągnie poziom prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji / przeżycia całkowitego dla rozważanego cyklu z ramienia CAR/PAC. Zgodnie z modelem globalnym założono, że proces zanikania efektu terapeutycznego rozpocznie się od 208 cyklu, tj. po 4 latach od rozpoczęcia leczenia. Takie same punkty czasowe wprowadzenia zanikania efektu terapeutycznego

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta963/resources/dostarlimab-with-platinumbased-chemotherapy-for-treating-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82615787788741>

dostarlimabu zostały również wybrane przez *External Assessment Group* w analizie wrażliwości przeprowadzonej w ramach oceny analizy dla DOS w I linii złożonej do NICE².

Analizę ekonomiczną uzupełniono o powyższe uzasadnienie (AE Rozdz. 3.2.6).

- *nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych odsetków dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapiami stosowanymi w kolejnej linii leczenia;*

Odp.:

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapiami stosowanymi w kolejnej linii leczenia przyjęto zgodnie ze źródłami wskazanymi w modelu oryginalnym. Do wyznaczenia częstości zdarzeń niepożądanych uwzględniono główne badania kliniczne raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania poszczególnych terapii. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek stosujących którąkolwiek terapię kolejnej linii leczenia.

Analizę ekonomiczną uzupełniono o powyższe uzasadnienie (AE Rozdz. 3.3.2).

- *w obliczeniach nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi w kolejnej linii leczenia – nie przedstawiono uzasadnienia dla takiego założenia.*

Odp.:

W odpowiedzi na powyższą uwagę, analiza ekonomiczna została uzupełniona o scenariusz DisU_Sub, w ramach którego uwzględniono spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi w kolejnej linii leczenia (AE Rozdz. 3.4.3). [REDACTED]

V. W ramach analizy wpływu na budżet:

8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Wskazano, iż ze względu na krótki okres refundacji DOS w ramach programu B. 148 (od września 2023 r.) brak jest danych o aktualnej liczbie pacjentek leczonych dostarlimabem. Niemniej biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku (28.03.2024 r.) oraz aktualnie prowadzoną ocenę niniejsze dane powinny zostać zaktualizowane.

Odp.:

W celu uzyskania informacji na temat dotychczasowej realizacji programu lekowego B.148: Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54) wystosowano zapytanie do Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analiza wpływu na budżet została uzupełniona o najbardziej aktualne dane otrzymane od NFZ (AWB Rozdz. 1.2.4).

9. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia)

² <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10850/documents/committee-papers>

VI. Wskazanie źródeł danych:

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

Odp.:

Wymienione dokumenty zostały przekazane w ramach bibliografii do zaktualizowanych analiz.

Uwagi dodatkowe:

Uwzględnienie pembrolizumabu stosowanego w II linii leczenia zaawansowanego raka endometrium.

W analizach CUA i BIA nie uwzględniono możliwości stosowania pembrolizumabu w kolejnej linii leczenia w populacji docelowej analizy. Aktualnie pembrolizumab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu, nie są znane również przyszłe warunki jego finansowania ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej. W związku z tym nie jest możliwe przeprowadzenie wiarygodnych obliczeń w tym zakresie.

Otrzymują:

1) Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji,

2) a/a.