



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jemperli (dostarlimab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka
endometrium (ICD-10 C54)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.42.2024

Data ukończenia: 03.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AKL	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Obszar pod krzywą
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
BGCS	Brytyjskie Towarzystwo Nowotworów Ginekologicznych
BIC	Kryterium bayesowskie Schwartza
BICR	Ocena niezależnej komisji (blinded independent central review)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	Karboplatyna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT/CTH	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CKD-EPI	Metoda obliczeniowa szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	Odpowiedź całkowita (complete response)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (mismatch repair deficient)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
DOS	Dostarlimab
EBM	Medycyna oparta na faktach (evidence-based medicine)
EC	Rak endometrium
ECOG	Skala wg Eastern Cooperative Oncology Group określająca stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-CO30	30-elementowa skala jakości życia u pacjentów z nowotworami.

EOT	Zakończenie terapii (end of treatment)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, zawiera pytania dotyczące możliwości chodzenia, samoobsługi, codziennej aktywności, bólu i dyskomfortu, lęku i depresji.
ESGO	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
ESP	Europejskie Towarzystwo Patologii
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEARS	FDA Adverse Event Reporting System
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	Parametr pozwalający ocenić wydolność funkcjonowania nerek
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz ryzyka (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHC	Badanie immunohistochemiczne
INV	Ocena badacza (investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotny statystycznie
ITT	Grupa pacjentów poddana randomizacji
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KSO	Krajowa Sieć Onkologiczna
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
mAb	Humanizowane przeciwciała monoklonalne
MD	Różnica średnich (mean difference)
mITT	Grupa pacjentów, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę leku
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (microsatellite instability-high)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Populacja ogólna
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)

OR	Iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (objective/overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (overall survival)
p	Prawdopodobieństwo testowe (p-value)
PAC	Paklitaksel
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	Progresja choroby (progressive disease)
PEM	Pembrolizumab
PFD	Brak progresji choroby
PFS	Przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
pMMR	Brak zaburzeń w systemie genów naprawczych (MMR proficient)
PO	Poziom odpłatności
PR	Odpowiedź częściowa (Partial response)
PROs	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta, w tym jakość życia (Patient-reported outcomes)
Pt	Platyna
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	Korzyść względna (relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (risk difference)
RECIST	Zbiór zasad określających odpowiedź na zastosowane leczenie u pacjenta z chorobą nowotworową
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Zdarzenie niepożądane z leczeniem (treatment-emergent adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTD	Czas do przerwania leczenia (time to treatment discontinuation)

UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	34
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	68
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	77
5.4.	Komentarz Agencji	77
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	79
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	85
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	88
6.4.	Komentarz Agencji	88
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	90
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	91
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	94
10.	Kluczowe informacje i wnioski	96
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	102
12.	Źródła.....	103
13.	Załączniki.....	105

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.06.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1010.2024.18.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jemperli (dostarlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24 Irlandia

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.06.2024 r., znak PLR.4500.1010.2024.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 21.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jemperli (dostarlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.08.2024 r., znak OT.423.1.42.2024.4.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.09.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- [REDAKTOWANE], Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- [REDAKTOWANE] Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- [REDAKTOWANE] Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- Odpowiedź 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)”.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jemperli, dostarlimabum, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872																																										
Kod ATC	L01XC40 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.																																										
Substancja czynna	dostarlimab																																										
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”																																										
Dawkowanie	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.</p> <p>Status dMMR/MSI-H nowotworu należy ustalić z wykorzystaniem zwalidowanej metody diagnostycznej, takiej jak IHC, PCR lub NGS*.</p> <p><u>Produkt leczniczy Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem</u></p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą skojarzonych produktów.</p> <p>Zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg dostarlimabu w monoterapii co 6 tygodni przez wszystkie kolejne cykle.</p> <p>Schemat dawkowania</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td colspan="6">500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)*</td> <td colspan="4">1000 mg co 6 tygodni do jako monoterapia do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)</td> </tr> <tr> <td>Cykl</td> <td>Cykl 1.</td> <td>Cykl 2.</td> <td>Cykl 3.</td> <td>Cykl 4.</td> <td>Cykl 5.</td> <td>Cykl 6.</td> <td>Cykl 7.</td> <td>Cykl 8.</td> <td>Cykl 9.</td> <td rowspan="2">Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni</td> </tr> <tr> <td>Tydzień</td> <td>1.</td> <td>4.</td> <td>7.</td> <td>10.</td> <td>13.</td> <td>16.</td> <td>19.</td> <td>25.</td> <td>31.</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">3 tyg. pomiędzy cyklem 6. a cyklem 7.</p> <p>* Dostarlimab należy podać przed karboplatiną i paklitakselem tego samego dnia. Podawanie dostarlimabu należy kontynuować zgodnie z zalecanym schematem aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub przez okres do 3 lat.</p>												500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)*						1000 mg co 6 tygodni do jako monoterapia do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)				Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Cykl 8.	Cykl 9.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni	Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	16.	19.	25.	31.
	500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)*						1000 mg co 6 tygodni do jako monoterapia do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)																																				
Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Cykl 8.	Cykl 9.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni																																	
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	16.	19.	25.	31.																																		
Droga podania	Produkt Jemperli jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Produkt Jemperli należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej.																																										
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1 i hamuje interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do reaktywacji czynności limfocytów T, takich jak proliferacja, produkcja cytokin i aktywność cytotoksyczna. Dostarlimab nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1. W badaniach na modelach myszy syngenicznych hamowanie czynności PD-1 prowadziło do zmniejszonego wzrostu nowotworów.																																										

*IHC – metoda immunohistochemiczna; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy; NGS – sekwencjonowanie nowej generacji.

Źródło: ChPL Jemperli

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1538/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jemperli: - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (EC) z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. - wskazany jest 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.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
Informacje dodatkowe	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta (▼)

Źródło: ChPL Jemperli

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

Niemniej, w 2023 r. lek Jemperli podlegał ocenie Agencji w ramach stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę (program lekowy B.148, II linia leczenia), uzyskując pozytywne stanowisko RP i warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

W stanowisku Rady Przejrzystości zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Jako główne argumenty decyzji wskazano niezaspokojoną potrzebę medyczną oraz pozytywne rekomendacje kliniczne.

Warunkiem rekomendacji Prezesa AOTMiT było monitorowanie skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji i uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Szczegóły oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 r.	<i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperli (dostarlimabum), roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiole. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</i> <i>Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:</i> – obniżenie ceny leku do poziomu efektywności kosztowej w dziesięcioletnim horyzoncie czasowym, – ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji, Rada proponuje wprowadzenie ograniczenia finansowania terapii do liczby pacjentów zawartej w analizie podstawowej Wnioskodawcy. <i>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</i> <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <i>Główne argumenty decyzji:</i> – Niezaspokojona potrzeba medyczna. – Rekomendacje PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM_GEICO 2022, ESMO 2022.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2023 z dnia 27 kwietnia 2023 r.	<i>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperli (dostarlimabum), roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiole. 10 ml, GTIN: 05909991449872, we wskazaniu do stosowania w nowym programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD 10: C54)”, pod warunkiem monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji i uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych</i>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Pod uwagę wzięto ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu (DOS), którą oparto na jednoramiennym badaniu GARNET. (...) Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych oraz zestawienia jakościowego wyników wnioskowanie o dodatkowych korzyściach wynikających ze stosowania terapii dostarlimabem w ocenianym wskazaniu jest związane z wysokim ryzykiem błędu (...).</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ stosowanie terapii DOS w miejsce BStC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania DOS vs BStC wyniósł [redacted] PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] PLN/QALY z RSS (...).</p> <p>Rozważono także wynik analizy wpływ na budżet płatnika publicznego. Wnioskodawca przyjął, że technologia będzie stosowana u [redacted] pacjentów w I roku i [redacted] pacjentów w II roku. W wariancie z RSS wydatki wzrosną o [redacted] PLN w I roku refundacji oraz [redacted] PLN w II roku refundacji. Liczebność populacji docelowej wskazywana przez ekspertów klinicznych wynosi 250–350. Przy 350 pacjentach wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku w wariancie z RSS.</p> <p>Rekomendacje kliniczne wśród opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu uwzględniają terapię dostarlimabem (PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022). W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się znaczną niepewność wyników badania GARNET oraz ograniczoną możliwość wykorzystania przedstawionych przez wnioskodawcę porównań pośrednich.</p> <p>Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej, gdzie opcją terapeutyczną jest najlepsze leczenie standardowe przemawia za pozytywną rekomendacją, natomiast istnieje wiele czynników przemawiających na niekorzyść technologii i wpływających na obwarowanie pozytywnej rekomendacji warunkami sine qua non ewentualnej refundacji. Jednym z pierwszych czynników jest niepewność efektu klinicznego, gdyż efekty działania terapii oceniano w badaniu jednoramiennym z relatywnie krótkim okresem obserwacji, a wyniki zestawiono z populacją, względem której populacja badania GARNET cechuje się znaczną heterogenicznością. Z tego względu w rekomendacji zawarto warunek o konieczności monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji i uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych.</p> <p>Po drugie, modelowanie efektów w horyzont czasowy 20-krotnie przekraczający horyzont badania oraz nieuprawnione wnioskowanie o jednoznacznych różnicach w efektywności klinicznej przy braku oraz nieuprawnione wnioskowanie o jednoznacznych różnicach w efektywności klinicznej przy braku dowodów naukowych bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, znacznie osłabia siłę wnioskowania o opłacalności ocenianej technologii lekowej. Niepewność oszacowań stanowi o konieczności pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Po trzecie, szacowana przez ekspertów populacja jest wyższa niż szacowana przez Wnioskodawcę, a tym samym ryzyko poniesienia wyższych niż prognozowane w BIA, wydatków z budżetu płatnika wzrasta. To ryzyko wymaga zabezpieczenia ewentualnej refundacji wdrożeniem dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite wydatki na refundację Jemperli.</p> <p>Podsumowując, produkt Jemperli może potencjalnie przyczynić się do wypełnienia wskazanej we wstępie luki w opiece zdrowotnej. Wskazują na to pozytywne rekomendacje kliniczne. Jednocześnie dostępne dowody naukowe są niskiej jakości, w efekcie czego zbudowane na ich podstawie analizy cechuje niska wiarygodność. Objęcie refundacją produktu Jemperli wymaga odniesienia się do ryzyka przeszacowania efektów zdrowotnych i opłacalności terapii w modelu ekonomicznym i niedoszacowania liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] – opakowanie 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa – 1280.0, Dostarlimab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium:</p> <p>1) dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia systemowego, 2) dostarlimabem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem dostarlimabu.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 umożliwiającą 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. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. <u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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): <ol style="list-style-type: none"> a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową: <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimab w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geq IIIB wg FIGO) rak endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platinę; 3) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

	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. 2) stosowanie dostarlimabu w monoterapii jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 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.
Dawkowanie	1. Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem Zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (w dawce 175 mg/m ² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg dostarlimabu w monoterapii co 6 tygodni (3 tygodnie pomiędzy cyklem 6, a cyklem 7). 2. Dostarlimab w monoterapii Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5). 3. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.
Monitorowanie bezpieczeństwa terapii	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

	Badania laboratoryjne wykonuje się przed każdym podaniem dostarlimabu.
Monitorowanie skuteczności terapii	<p>1) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy.</p> <p>2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p> <p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</p> <p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Skróty: AIAT, ALT – aminotransferaza alaninowa; APTT - czas kaolinowo – kefalinowy; AspAT, AST – aminotransferaza asparaginianowa; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. deficient mismatch repair); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; FT3 – wolna trijodotyronina; FT4 – wolna tyroksyna; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PT – czas protrombinowy; RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TSH - hormon tyreotropowy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazania zarejestrowane produktu leczniczego Jemperli obejmują stosowanie:

- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (EC) z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego;

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 5.

Obecnie produkt Jemperli stosowany w monoterapii podlega finansowaniu w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego pochodną platyny.

W związku z powyższym, przedmiotowa ocena dotyczy rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.148. poprzez objęcie refundacją produktu Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem o populację dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, nieleczonych uprzednio systemowo (I linia leczenia systemowego).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Jemperli będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach rozszerzonego, istniejącego programu lekowego B.148. w którym obecnie podlega finansowaniu.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Jemperli ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazuje m.in., że (...) *Aktualnie refundowane opakowanie tego leku (preparat*

Jemperli, 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.

Biorąc pod uwagę zapisy Ustawy o Refundacji wskazujące m.in., iż do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową, (...) 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. (...) 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.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy

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

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

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

Tabela 6. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)

I	Rak ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50%mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki

II	Rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Rak zaawansowany miejscowo: naciekanie przyległych struktur do macicy (T3) lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki (T3A)
IIIB	Rak nacieka pochwę i/lub przymacicza i/lub narządy miednicy: jelito, pęcherz moczowy bez zajęcia śluzówki (T3B)
IIIC	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Nacieki śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4) i/lub przerzuty odległe (M1) i/lub zajęcie poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)
IVA	Nacieki śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4)
IVB	Przerzuty odległe / poza miednicę / M1 i/lub do poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)

Źródło: PTGO 2023

Epidemiologia

Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym na świecie, plasując się na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet ogółem.

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach rejestru GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) liczba nowych przypadków raka trzonu macicy (w tym raka endometrium) w roku 2022 na świecie, wyniosła 420 368, co odpowiada zapadalności na poziomie 10,7 na 100 tys. kobiet (współczynnik surowy, *crude rate*). Estymowana liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy wyniosła 97 723 (współczynnik śmiertelności = 2,5 na 100 tys.). Według szacunków GLOBOCAN na świecie w 2022 r. żyło ok. 351 tys. kobiet z rakiem trzonu macicy.

Z kolei w Europie w 2022 r. odnotowano 124 874 przypadków raka endometrium (współczynnik surowy: 32,3 na 100 tys. osób) i 130 272 zgonów z jego przyczyny (7,8 na 100 tysięcy osób).

Źródło: APD Jemperli, rejestr GLOBOCAN

Szczegółowe dane dotyczące populacji polskiej raportowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów przedstawiono w rozdz. 3.3.

Rokowanie

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

Źródło: APD Jemperli

Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie i szanse wyleczenia są duże, sięgając 80–90% przeżyć 5-letnich. W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze i udaje się wyleczyć 30–50% chorych.

Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/99421.rak-endometrium>

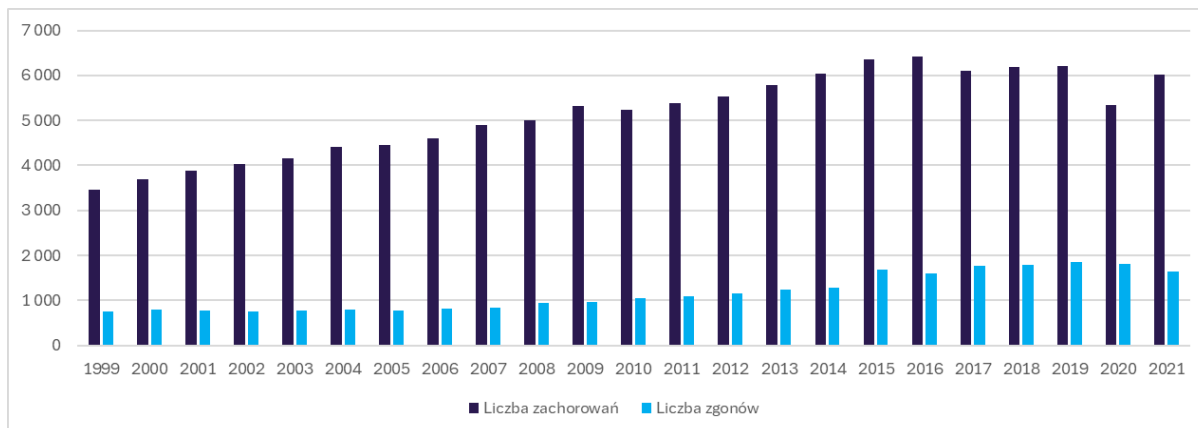
W przypadku około 75% wszystkich nawrotów występują objawy kliniczne, natomiast 25% nawrotów jest bezobjawowych. Brak obecności objawów choroby nie przekłada się na lepsze rokowanie w odniesieniu do przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od nawrotów. Większość nawrotów raka endometrium (65–85%) rozpoznaje się w ciągu 3 lat od momentu zastosowania leczenia, a 40% nawrotów ma charakter miejscowy.

Źródło: APD Jemperli

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane epidemiologiczne - KRN

Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w 2021 r. zdiagnozowano 6 024 zachorowań oraz 1 647 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54). Aktualnie dostępne dane (rok 2021) oraz dane historyczne zobrazowano na poniższym wykresie.



Rysunek 1. Liczba zachorowań i zgonów na rak endometrium (ICD-10: C54) w latach 1999–2021 – opracowanie na podstawie danych KRN (źródło: APD Jemperli)

Zgodnie z danymi KRN zapadalność na raka trzonu macicy w roku 2021 oszacowano na poziomie 30,69 na 100 tys. kobiet oraz umieralność 8,37 na 100 tys. kobiet. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Zapadalność i zachorowalność na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce 2021 r. – dane KRN

Liczba przypadków	Współczynnik zapadalności/ 100 000 osób			Liczba zgonów	Współczynnik umieralności / 100 000 osób		
	Surowy*	ASW	ASE		surowy	ASW	ASE
6 024	30,69	15,29	28,98	1 647	8,37	2,97	8,39

*liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji

Skróty: ASE – współczynnik standaryzowany wiekiem populacji Europy (z ang. European Standard Population 2013); ASW – współczynnik standaryzowany wiekiem populacji świata (z ang. age-standardized world).

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 41 263 pacjentek w 2020 r., 42 628 pacjentek w 2021 r., 43 758 pacjentek w 2022 r. oraz 46 423 pacjentek w 2023 r.

U części pacjentek zastosowano chemioterapię, spośród substancji czynnych:

- paklitaksel podawano u 1 928 pacjentek w 2020 r., 2 038 pacjentek w 2021 r., 2 321 pacjentek w 2022 r. oraz 2 446 pacjentek w 2023 r.
- karboplatinę podawano u 2 048 pacjentek w 2020 r., 2 208 pacjentek w 2021 r., 2 491 pacjentek w 2022 r. oraz 2 612 pacjentek w 2023 r.
- cisplatinę podawano u 333 pacjentek w 2020 r., 316 pacjentek w 2021 r., 349 pacjentek w 2022 r. oraz 435 pacjentek w 2023 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentek w latach 2014-2023 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w okresie 2014 r. – 2023 r., u których sprawozdano dany kod oraz leczonych wybranymi substancjami z katalogu chemioterapii (źródło: baza SWIAD)

Dorośli pacjenci		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
U których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: C54 wraz z podkodami		39 461	41 042	41 762	42 511	43 630	45 041	41 263	42 628	43 758	46 423
U których zastosowano wybrane substancje czynne w chemioterapii	Paklitaksel (kod: 5.08.10.0000050)	1 447	1 631	1 773	1 820	1 836	1 976	1 928	2 038	2 321	2 446
	Karboplatyna (kod: 5.08.10.0000007)	1 384	1 556	1 819	1 888	1 926	2 058	2 048	2 208	2 491	2 612
	Cisplatyna (kod: 5.08.10.0000009)	481	429	364	295	331	367	333	316	349	435

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w okresie 2014 r. – 2023 r., u których wykonano badanie genetyczne (źródło: baza SWIAD)

Dorośli pacjenci		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
U których wykonano badanie genetyczne	podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005001)	-	-	-	4	1	4	-	10	189	890
	złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005002)	-	-	-	1	1	4	-	61	154	712
	zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod: 5.53.01.0005003)	-	-	-	2	2	9	13	59	339	1 063
	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod: 5.10.00.0000041)	20	33	42	52	68	36	14	49	77	90
	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (kod: 5.10.00.0000043)	-	-	-	-	22	6	3	11	12	10

W latach 2014-2023 u pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 zrefundowano badania genetyczne rozliczone w ramach świadczeń:

- podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych;
- złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych;
- zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych;
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych;
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych.

Refundację dostarlimabu w II linii leczenia raka macicy w ramach programu lekowego rozpoczęto we wrześniu 2023 roku – do końca tego roku do programu włączono 3 pacjentki.



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

	1
	1
	1
	1
	1
	1
	1
	1
	1
	1

Opinie ekspertów

W ramach prac wykorzystano trzy opinie eksperckie: od prof. dr. hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Nowosielskiego, Kierownika Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego i od prof. dr. hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej.

Według otrzymanej opinii eksperckiej, liczba pacjentek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do terapii DOS z CAR i PAC określone w projekcie PL B. 148. wynosi odpowiednio 400 pacjentek (prof. Mariusz Bidziński). Prof. Włodzimierz Sawicki oszacował obecną liczbę pacjentek, spełniających kryteria włączenia do proponowanego PL na ok. 600 pacjentek rocznie przy założeniu, że > 90% pacjentek będzie miało wykonane

badania molekularne (nie wskazał u jakiego odsetka z nich oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją).

Tabela 11. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii eksperckich

Populacja	Prof. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. Krzysztof Nowosielski Kierownik Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny	Prof. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium (I linia leczenia systemowego)			
Obecna liczba chorych w Polsce	1350	11 099	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	6024	1575	Ok. 6000
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok. 550	30%	Pacjentki w stopniu III, IV FIGO stanowią ok. 25% nowych rozpoznań rocznie z tego ok. 20% mogłoby mieć zastosowaną ocenianą technologię
Źródło	Krajowy Rejestr Nowotworów 2021	1-10*	Krajowy Rejestr Nowotworów, oszacowania własne
Liczba dorosłych pacjentek leczona z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium z dMMR/MSI-H			
Obecna liczba chorych w Polsce	-	3300	Ok. 300
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	472	ok. 25% z 75% (FIGO III, IV) z 6000 rocznie
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok. 500	100%	Z danych statystycznych wynika, że rocznie takie leczenie powinno otrzymywać w Polsce ok. 300 pacjentek. Jednak z powodu niskiego poziomu wykonywania badań molekularnych (dMMR/MSI-H) u pacjentek z rozpoznaniem C54 sądzę, że dostęp do technologii będzie miał znacznie mniej pacjentek.
Źródło	Szacunek własny	1-10*	KRN, oszacowania własne, informacje z NFZ dot. rozliczenia diagnostyki molekularnej w raku endometrium
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem określone w projekcie programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”			
Obecna liczba chorych w Polsce	-	274	Ok. 600 pacjentek rocznie, przy założeniu, że powyżej 90 % pacjentek będzie miało wykonane badania molekularne
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	39	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 400	13%	-
Źródło	Szacunek własny	1-10*	KRN, oszacowania własne

Publikacje źródłowe wskazane w opinii eksperckiej:

1. Siegenthaler F, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2022 May;165(2):230-238. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.02.024. Epub 2022 Mar 8. \
2. Misiek M, et al. Disease-Free and Overall Survival Implications of Pelvic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer: A Retrospective Population-Based Single-Center Study. *Cancers.* 2023; 15(23):5636.
3. Władysiuk M, et al. Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne. Warszawa 2021
4. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
5. <https://qco.iarc.fr/>
6. Vergote I, Matias-Guiu X. New FIGO 2023 endometrial cancer staging validation. Welcome to the first molecular classifiers and new pathological variables! *Eur J Cancer.* 2023 Nov;193:113318.
7. Yang Y, Wu SF, Bao W. Molecular subtypes of endometrial cancer: Implications for adjuvant treatment strategies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Feb;164(2):436-459. Epub 2023 Jul 31.

8. Åkesson Å, Adok C, Dahm-Kähler P. Recurrence and survival in endometrioid endometrial cancer - a population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2023 Jan;168:127-134.
9. Karkia R, Nyakunengwa TR, Uwins C, Stewart A, Patel H, Taylor A, Ellis P, Butler-Manuel S, Chatterjee J. Endometrial Cancer: Analysing Patterns of Recurrence and Real-Life Outcome Data Using the 2020 ESGO-ESTRO-ESP Risk Stratification System. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2024 Jun 10:S0936-6555(24)00213-9.
10. Bassetty KC, et al., FIGO 2023 endometrial staging: a leap of faith into the new "prognostic based" rather than "anatomical based" staging- too fast too furious?? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024 May 11;150(5):251.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 9.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym i nawrotowym rakiem endometrium. Przeszukano następujące źródła:

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

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Pozytywna decyzja w zakresie rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla dostarlimabu obejmująca stosowanie produktu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium została wydana przez EMA 12.10.2023 r.³. Natomiast FDA zaakceptowało stosowanie dostarlimabu w ww. wskazaniu w dniu 31.07.2023 r.⁴ W związku z powyższym do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych od 2023 r.

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentek z nawrotowym lub opornym rakiem endometrium: Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (PTGO), National Comprehensive Cancer Network z 2024 r., wersja 2. (NCCN) oraz zalecenia wydane w 2023 r. przez Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych.

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-jemperli-ii-23_en.pdf

⁴ <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-endometrial-cancer-indication-dostarlimab-gxly-chemotherapy>

We wszystkich analizowanych dokumentach zalecanym schematem pierwszej linii leczenia systemowego jest chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC.

Według wytycznych NCCN 2024 preferowaną opcję leczenia I. linii u pacjentek w III i IV stadium zaawansowania raka endometrium oraz w I. linii leczenia choroby nawrotowej stanowi również terapia skojarzona: karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab lub karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab. Wytyczne nie warunkują zastosowania skojarzenia dostarlimabu z chemioterapią obecnością upośledzenia mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H).

W wytycznych polskich, PTGO 2023 nie odniesiono się do możliwości stosowania terapii skojarzonej z dostarlimabem. Immunoterapia jest rekomendowana u pacjentek z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsianym (FIGO IVB) lub przy nieresekcyjnym nawrocie choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji. Jako leczenie z wyboru wskazano immunoterapię (siła dowodu IIA, IIC i IID). Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab z lenwatynibem). W przypadku pacjentek z kliniczno-radiologicznym stopniem FIGO IIIA/B/C/IVA (nieoperacyjnym lub nieresekcyjnym rakiem zaawansowanym miejscowo) w przypadkach, w których leczenie radykalne nie jest możliwe do zrealizowania, metodą z wyboru jest leczenie systemowe z/lub bez radioterapią paliatywną.

Wytyczne SITC 2023 w ramach rekomendacji dotyczących stosowania immunoterapii wskazują, że inhibitory PD - 1 tj. dostarlimab, pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksellem wykazały istotną statystycznie i znaczącą klinicznie korzyść w odniesieniu do PFS w porównaniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczzonego raka endometrium w stadium III lub IV lub pierwszego nawrotu (po wcześniejszej chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej). Zaobserwowana korzyść była niezależna od statusu MMR, przy czym w momencie publikacji wytycznych terapia ta nie była jeszcze zatwierdzona przez FDA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

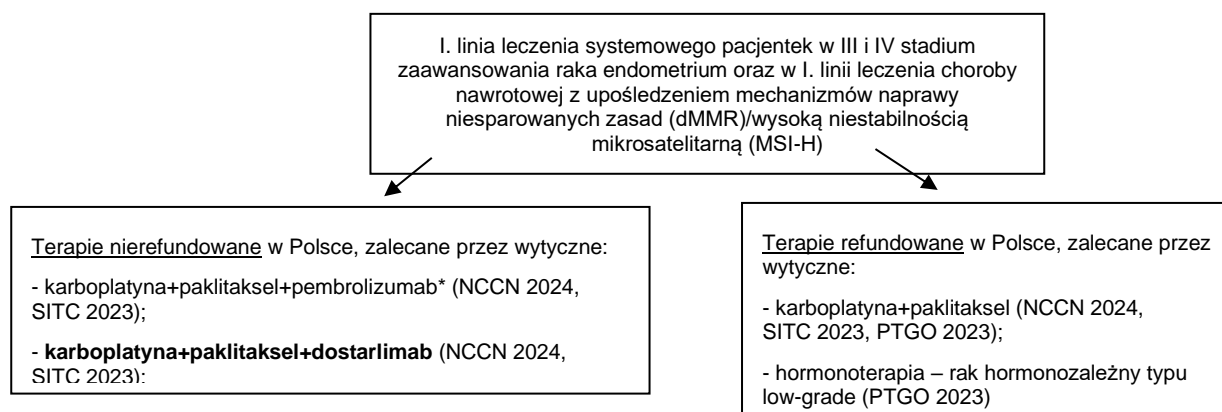
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTGO 2023 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dot. diagnostyki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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem (kategoria zalecenia 1). Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych (opinia ekspertów – siła dowodu V), kategoria zalecenia 2B. W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad - pMMR, leczeniem z wyboru jest kombinacja inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem (siła dowodu IIA) kategoria zalecenia 1.</p> <p><i>Siła dowodów (wg PTGO)</i></p> <p>Kategoria 1: siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO)*</p> <p>Kategoria 2A: siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO) *</p> <p>Kategoria 2B: siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO) *lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO) *</p> <p>Kategoria 3: każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność)*</p> <p>*jednomyślność= >85% członków zespołu na TAK.</p> <p>Klasyfikacja doniesień naukowych: wg AOTMiT</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2024 v.2 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje posiadają kat. 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Leczenie I rzutu lub terapia adiuwantowa raka endometrium (stadium I-IV)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane terapie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna/paklitaksel, • karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (stadium III-IV, poza mięsakorakiem) (kategoria 1), • karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (stadium III-IV) (kategoria 1), • karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (stadium III-IV, HER2-dodatni rak surowiczy), • karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (stadium III-IV, HER2-dodatni rak mięsakorak). <p><u>Pierwsza linia leczenia (terapia systemowa) choroby nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna/paklitaksel (kat. 1 dla mięsakoraka), • karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (poza mięsakorakiem) (kategoria 1), • karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (kategoria 1), • karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (wznowa HER2-dodatniego raka surowiczego), • karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab przy HER2-dodatnim mięsakoraku. <p><u>Druuga lub kolejna linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ inne rekomendowane schematy: cisplatyna/doksorubicyna; cisplatyna/doksorubicyna/paklitaksel, cisplatyna/gemcytabina; cisplatyna; karboplatyna, doksorubicyna; doksorubicyna liposomalna; paklitaksel, nab-paklitaksel; topotekan; bewacyzumabu; temsirolimus; kabozatynib; docetaksel (kat 2B); ifosfamid (mięsakorak); ifosfamid/paklitaksel (mięsakorak); cisplatyna/ifosfamid (mięsakorak); ○ w określonych okolicznościach (ukierunkowane, po wcześniejszej terapii systemowej): <ul style="list-style-type: none"> • pMMR - lenwatynib/pembrolizumab (kat.1); • TMB-H – pembrolizumab; • MSI-H/dMMRI – pembrolizumab, dostarlimab, awelumab, niwolumab; • HER2-dodatnie - trastuzumab derukstekan; • Fuzja NTRK – larotrektytib, entrektytib. ○ hormonoterapia nawracającego lub przerzutowego raka endometrium: <ul style="list-style-type: none"> • preferowane: octan megestrolu/tamoksyfen (naprzemiennie) lub ewerolimus/letrozol; • inne rekomendowane: octan medroksyprogesteronu/tamoksyfen (naprzemiennie); progestageny (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu); inhibitory aromatazy; tamoksifen, fulwestrant; ○ w określonych okolicznościach (guzy ER pozytywne): <ul style="list-style-type: none"> • letrozol/rybocyklib; • letrozol/abemacyklib. <p>Siła i jakość zaleceń:</p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SITC 2023 Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Zalecenia praktyki klinicznej Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) dotyczące zastosowania immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych</p> <p><u>Zalecenia dotyczące immunoterapii w raku endometrium</u></p> <p>Diagnostyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ekspresja PD-L1 w guzie nie powinna być wykorzystywana do podejmowania decyzji dotyczących leczenia immunoterapią w raku endometrium; (poziom 2) W przypadku wszystkich pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, MMR IHC na tkance guza powinien być preferencyjnie wykonywany jako biomarker pierwszej linii immunoterapii dla dMMR. (poziom 1) Oznaczenie MSI i NGS można rozważyć jako testy biomarkerów immunoterapii drugiego rzutu. (poziom 3) <p><u>Leczenie</u></p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> karboplatyna plus paklitaksel z trastuzumabem lub bez (trastuzumab w przypadku surowiczego raka endometrium HER2+) – standard leczenia w przypadku pierwszego rzutu nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium (poziom 2). Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych anty-PD-1 (dostarlimab, pembrolizumab) w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksellem wykazały istotną statystycznie i znaczącą klinicznie poprawę PFS w porównaniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonego raka endometrium w stadium III lub IV lub pierwszego nawrotu (po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej). Zaobserwowana korzyść była niezależna od statusu MMR (poziom 2), przy czym terapia nie była jeszcze zatwierdzona przez FDA w momencie publikacji wytycznych. <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS, zaleca się stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatinibem, zgodnie ze wskazaniami. (poziom 2) W przypadku leczenia drugiego rzutu pacjentek z rakiem endometrium TMB-H /pMMR/MSS, pembrolizumab plus lenwatinib jest opcją standardowej opieki (poziom 2), jednak monoterapia anty-PD-1 również może być opcją (poziom 3). U pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej terapii systemowej i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zaleca się monoterapię pembrolizumabem. (Poziom 3) W przypadku pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym zastosowaniu schematu zawierającego platynę i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, zalecana jest monoterapia dostarlimabem (poziom 3). W przypadku wszystkich pacjentek z rakiem endometrium, należy w miarę możliwości zachęcać do udziału w badaniach klinicznych. Niezatwierdzone przez FDA schematy immunoterapii skojarzonej, powinny być rozważane wyłącznie w kontekście badania klinicznego. <p>Rysunek 2. Przebieg diagnostyki i algorytm leczenia zaawansowanego raka endometrium (źródło: SITC 2023)^</p> <p>[^]Wszystkie pacjentki z rakiem endometrium, o ile to możliwe, należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych. Dla pacjentek z surowiczym rakiem endometrium HER2+, schemat karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab również stanowi opcję leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>*Z wyłączeniem wcześniejszej chemioterapii podawanej w ramach terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej †Po wcześniejszym leczeniu systemowym, w tym w leczeniu neoadiuwantowym lub adiuwantowym.</p> <p>Poziom dowodów: Poziom 1 - Przegląd systematyczny lub metaanaliza; Poziom 2 - Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z przekonującym wynikiem; Poziom 3 - Badanie bez randomizacji, kontrolowana kohorta lub badanie follow-up; Poziom 4 - Seria przypadków, badanie case-control lub badanie z historyczną grupą kontrolną; Poziom 5 - Wnioskowanie oparte na mechanizmie;</p>

Skróty: BGCS - British Gynaecological Cancer Society; BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); dMMR - zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA (ang. deficiencies in DNA mismatch repair); EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy); ESGO - European Society of Gynaecological Oncology; ESMO - European Society for Medical Oncology; ESP - European Society of Pathology; ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology; FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique); GEICO - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; SEOM - Spanish Society of Medical Oncology



Rysunek 3. Postępowanie w przypadku I. linii leczenia systemowego raka endometrium dMMR/MSI-H (opracowanie własne na podstawie wytycznych NCCN 2024, PTGO 2023, SITC 2023)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. W ramach prac wykorzystano 3 opinie eksperckie, od prof. dr. hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Nowosielskiego, Kierownika Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny i od prof. dr. hab. n. med. Włodzimierza Sawickiego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej. Przedstawiono także stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Annę Kupiecką, Prezes Zarządu Fundacji OnkoCafe. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. Krzysztof Nowosielski Kierownik Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny	Prof. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Istotny klinicznie punkt końcowy	Przeżycie całkowite.	Odpowiedź na leczenie (obiektywna, częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby) Czas trwania odpowiedzi na leczenie Przeżycie całkowite Przeżycie wolne od progresji Jakość życia.	Czas od wznowy (PFS).
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Nie potrafię określić.	Regresja lub stabilizacja (odpowiedź na leczenie) Co najmniej 12 miesięcy (czas trwania odp. na leczenie) Wydłużenie o co najmniej 35% (OS) Wydłużenie o co najmniej 35% (PFS) Poprawa obiektywna i subiektywna, brak SAE. (jakość życia)	W badaniu rejestracyjnym nie otrzymano mediany PFS w populacji dMMR/MSH-I leczonej schematem Dostarlimab + Karboplatyna-Paklitaksel. Ta sama populacja leczona schematem Karboplatyna-Paklitaksel osiągnęła w badaniu medianę PFS 7,7 miesiąca.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niska skuteczność leczenia przy zastosowaniu chemioterapii i hormonoterapii.	Badania nad zastosowaniem Dostarlimabu w połączeniu z CTH wykazały wydłużenie okresu wolnego od wznowy oraz całkowitego przeżycia w populacji pacjentek z zaawansowanym i nawrotowym rakiem endometrium z dMMR. Aktualnie stosowane schematy oparte o badanie PORTEC-3 wydłużają czas przeżycia, ale efekty leczenia nie są nadal satysfakcjonujące. Umożliwienie refundacji Dostalimabu w I linii leczenia raka endometrium z pozostawioną chorobą resztkową oraz FIGO IV pozwoli na poprawę wyników leczenia i zmotywuje do wykonywania badań molekularnych w raku endometrium zgodnie z rekomendacjami PTGO i ESGO.	Obecnie, z powodu braku finansowania immunoterapii, u większości pacjentek prowadzi się leczenie według schematu karboplatyna/paklitaksel. Skuteczność takiego leczenia jest suboptymalna i wykazuje dużą toksyczność. Większość pacjentek z rozpoznaniem C54, pomimo ścisłych wytycznych zarówno Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej jak i towarzystw międzynarodowych, nie ma wykonywanych badań molekularnych co w efekcie uniemożliwia podanie immunoterapii.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Centralizacja leczenia, w ośrodkach które leczą minimum 60 chorych z RTM rocznie.	Zwiększenie dostępności do terapii, upowszechnienie badań molekularnych w raku endometrium oraz centralizacja leczenia w ośrodkach SOLO III (zgodnie z propozycją KSO).	Prowadzenie terapii raka endometrium powinno być prowadzone wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach, przez specjalistów z zakresu ginekologii onkologicznej. Każda z pacjentek przed rozpoczęciem leczenia, z materiału z „wyskrobin” powinna mieć wykonane badanie molekularne (NGS) identyfikujące cztery podtypy molekularne raka endometrium. W przypadku negatywnego wyniku dMMR/MSH-I pacjentka powinna mieć wykonane jednocześnie badanie immunohistochemiczne (IHC) jako badanie uzupełniające do badania molekularnego. Procedura leczenia raka endometrium nie powinna być rozliczana bez potwierdzenia wykonania badania molekularnego.

Pytanie	Prof. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. Krzysztof Nowosielski Kierownik Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny	Prof. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Brak powszechnego obowiązku wykonywania testów na MSI lub dMMR przez ośrodki diagnostyczne i leczące chirurgicznie tych chorych. Badanie molekularne powinno być standardem i jego wykonanie powinno być podstawą do rozliczenia procedury terapeutycznej.	W badaniu RUBY wykazano, iż stosowanie Dostarlimabu w połączeniu z CTH wiąże się z nasileniem wymiotów, łysienia oraz męczliwości. Poważne powikłania (SAE) dotyczyły 37% populacji leczonej w porównaniu z placebo (27%). Dotyczyły one wysypki (1,2%) i objawów grypopodobnych (1,2%), trombocytopenii (1,2%) oraz niedoczynności tarczycy (12%). Objawy te były przyczyną rezygnacji z leczenia u 17% pacjentek. Podobnie przyczyny i efekty uboczne terapii odnotowano w badaniu GARNET.	Niski poziom wykonywania badań molekularnych u pacjentek z rakiem endometrium. Brak finansowania badania IHC poza zakładami z akredytacją JGPato.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę pola do nadużyć.	Lek powinien być używany zgodnie z ChPL oraz rekomendacjami. Nie dostrzegam możliwości nadużyć zwłaszcza, że terapia podtrzymująca wymaga zaangażowania tak ze strony pacjenta jak i terapeuty.	Nie widzę możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Chorzy z dMMR i MSI.	Ze stosowanej terapii najbardziej korzystają pacjentki dMMR/MSI-H, choć w badaniu RUBY korzyści uzyskały również inne pacjentki bez dMMR.	Poza populacją dMMR/MSH-I odnoszącą korzyść z ze stosowania ocenianej technologii, również populacja pacjentek z podtypem molekularnym p53 może odnieść znaczącą korzyść z leczenia dostarlimabem.
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	pMMR nieznacznie skorzystają.	Z terapii nie skorzystają pacjentki z pMMR.	Brak jest szczegółowych danych. Na podstawie badań sądzi się, że pacjentki z rozpoznaniem histopatologicznym rak endometrium z podtypami molekularnymi POLE i NSPM mogą odnieść mniejszą korzyść z leczenia immunoterapią.
Jak długo będzie utrzymywał się efekt terapeutyczny terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem stosowanej w I-linii leczenia zaawansowanego raka endometrium?	Minimum 24 miesiące.	Zgodnie z wynikami badania RUBY efekt utrzymuje się co najmniej 12 miesięcy wydłużając odsetek przeżyć do 24 miesięcy z 56% (dla grupy placebo) do 71% (dla Dostarlimabu) po zastosowaniu CTH (karboplatyna plus paklitaxel przez 6 cykli).	W ramach leczenia nowotworów ginekologicznych nie mamy jeszcze większych doświadczeń w leczeniu z wykorzystaniem immunoterapii. Zgodnie z danymi z badania rejestracyjnego dostarlimabu (RUBY) w przypadku populacji dMMR/MSH-I, oczekujemy m.in. 3-letnich odpowiedzi na leczenie.
Czy terapię adjuwantową można traktować jako I. linię leczenia? Jeżeli tak, to w jakich przypadkach?	Tak jest to I linia leczenia w przypadkach nowotworów w stopniu FIGO min. IB G2.	Terapia adjuwantowa jest I linią leczenia u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium (wg „starej” klasyfikacji FIGO oraz z rakiem endometrium wysokiego ryzyka (FIGO 2023, w oparciu również o diagnostykę molekularną) po zastosowaniu leczenia operacyjnego lub jako leczenie podstawowe dla pacjentek nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego.	Terapia adjuwantowa traktowana jest jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego i nie zalicza się jej do I linii leczenia systemowego.
Czy we wnioskowanym wskazaniu w ramach terapii adjuwantowej można	-	Tak, w ramach terapii adjuwantowej można zastosować karboplatinę i paklitaxel, np. w oparciu o badanie PORTEC-3. W przypadku nawrotu można zastosować paklitaxel z	Tak. Chemioterapia karboplatiną i paklitaksellem może być leczeniem adjuwantowym. Po 6 miesiącach od jej zakończenia można zastosować terapię DOS+CAR+PAC.

Pytanie	Prof. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. Krzysztof Nowosielski Kierownik Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny	Prof. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
zastosować chemioterapię karboplatiną i paklitakselem? Jeżeli tak, czy w przypadku progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od jej zakończenia można zastosować terapię DOS+CAR+PAC?		<i>doxorubicyną lub powtórzyć schemat z I linii, jeśli do zakończenia terapii minęło > 6 miesięcy. W przypadku pacjentek z dMMR zaleca się immunoterapię (Dostarlimab lub Pembrolizumab z/bez Lenvatinibu).</i>	
Jaki odsetek pacjentów z rakiem endometrium poddawany jest obecnie diagnostyce w kierunku określenia dMMR i/lub MSI-H? Na jakim etapie leczenia i zaawansowania choroby wykonywane jest powyższa diagnostyka?	<i>Okolo 40% i to głównie w diagnostyce wstępnej.</i>	<i>Szacuje się, że takiej diagnostyce poddanych jest około 30% pacjentek. Diagnostyka odbywa się już na etapie pozyskania wyskrobin z jamy macicy przed planowanym leczeniem. Dotyczy pacjentek w każdym stopniu zaawansowania. W przypadku braku oceny przedoperacyjnej, profil molekularny oceniany jest z materiału uzyskanego w czasie leczenia operacyjnego.</i>	<i>Brak jest oficjalnych danych w tym zakresie. Obecnie Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, w ramach projektu Koalicji Diagnostyczno-Klinicznej na bazie ankiet prowadzonych w ośrodkach oraz danych z NFZ opracowuje raport dotyczący stanu diagnostyki molekularnej u pacjentek z rozpoznaniem C54. Z wstępnych danych wynika, że badanie ma być wykonywane od kilkunastu do kilkudziesięciu %. Pojedyncze ośrodki wykonują badanie na poziomie 90%. U większość chorych badanie wykonywane jest z materiału pooperacyjnego.</i>
U jakiego odsetka pacjentek, po objęciu refundacją wnioskowanej terapii, docelowo wykonywana będzie diagnostyka w kierunku dMMR/MSI-H? Czy rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC w I. linii leczenia nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych?	<i>Mam nadzieję, że w minimum 90%. Wpłyne na wykonywanie testów genetycznych co z pewnością pozwoli na optymalizację leczenia chorych na RTM a także wykaże rodziny z wysokim ryzykiem zachorowania na choroby nowotworowe.</i>	<i>Diagnostyka dMMR/MSI-H jest obecnie zalecane jako diagnostyka przedoperacyjna (zgodnie z rekomendacjami PTGO i ESGO). Wprowadzenie programu lekowego powinno wymusić oznaczenia profilu molekularnego u KAŻDEJ pacjentki z rakiem endometrium, co w myśl rekomendacji, powinno być standardem opieki onkologicznej. Dodatkowo wykonywanie oznaczeń będzie konieczne u pacjentek ze wznową, jeśli wcześniej nie było oznaczane (stanowi to około 400 pacjentek rocznie, przy założeniu, że u 70% pacjentek z nawrotowym rakiem w danym roku nie wykonano wcześniej oznaczeń).</i>	<i>Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej oraz towarzystw międzynarodowych każda pacjentka z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem raka endometrium powinna mieć wykonane badania molekularne już na etapie „wyskrobin” czyli przed operacją. Status molekularny pacjentki jest niezbędny do prawidłowego zaplanowania jej leczenia, w tym zakresu planowanej operacji. Bez względu na refundację wnioskowanej terapii, zgodnie z EBM, badanie takie powinno być wykonywane u 100% chorych z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem raka endometrium!</i>
U jakiego odsetka pacjentek, poddanych diagnostyce genetycznej stwierdza się obecność dMMR i/lub MSI-H?	<i>Ok 30%.</i>	<i>dMMR/MSI-H stwierdza się u 20-30% pacjentek z rakiem endometrium.</i>	<i>Dane literaturowe wskazują, że dMMR/MSH-I jest wykrywany u ok. 25% pacjentek z potwierdzonym histopatologicznie rakiem endometrium. Z naszych doświadczeń wynika, że w zależności od stosowanej przez laboratorium technologii wyniki znacząco się różnią. Wiele z polskich pracowni wykorzystuje nadal metodę Sangera o znacznie niższej czułości co w efekcie może prowadzić do mniejszej ilości rozpoznania dMMR/MSH-I.</i>

Pytanie	Prof. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. Krzysztof Nowosielski Kierownik Katedry i Kliniki Ginekologii i Położnictwa, Śląski Uniwersytet Medyczny	Prof. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
U jakiego odsetka pacjentów po niepowodzeniu CAR+PAC, stosowany będzie DOS w monoterapii (II linia leczenia)?	<i>U około 30%.</i>	<i>Można estymować, że będzie to 10% populacji chorych ze wznową.</i>	<i>Aktualnie dostarlimab jest jedyną skuteczną i dostępną opcją w II linii leczenia raka endometrium, stanowi więc opcję z wyboru po niepowodzeniu leczenia CAR+PAC.</i>

Skróty: CAR – karboplatyna, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CTH – chemioterapia, dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów, DOS – dostarlimab, EBM – medycyna oparta na dowodach (ang. evidence based medicine), ESGO – Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, IHC – badanie immunohistochemiczne, KSO – Krajowa Sieć Onkologiczna, MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna, OS – przeżycie całkowite, PAC – paklitaxel, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, pMMR – brak zaburzeń w systemie genów naprawczych (ang. *MMR proficient*), PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, RTM – rak trzonu macicy, SAE – poważne zdarzenie niepożądane

Poniżej zaprezentowano informacje o technologiach aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. Mariusz Bidziński	Chemioterapia	Standard leczenia adjuwantowego w zaawansowanych stopniach	Okolo 70 % populacji zaawansowanego RTM	Odpowiedz na leczenie CR, PR i SD osiąga nie więcej niż 60% populacji
	Hormonoterapia	Leczenie w przypadku nawrotu dojrzałego G1, G2 RTM	Okolo 10%	-
Prof. Krzysztof Nowosielski	Cisplatyna 2 cykle plus EBRT+karboplatyna z paklitaxel (4 cykle) na podstawie badania PORTEC-3	Standard leczenia dla FIGO III i IV – 20% wszystkich raków endometrium	Okolo 90% pacjentów (terapia Dostarlimab u okolo 10% pacjentek)	1-8*
	Karboplatyna plus paklitaxel plus bewacyzumab	Jak dla FIGO III i IV. Brak skuteczności dla PFS, wydłużenie OS	Brak wpływu	1-9*
	Karboplatyna plus paklitaxel plus pembrolizumab w pierwotnym raku FIGO III i IV oraz nawrotach w oparciu o badanie NRG-GY018	Wskazania i częstość jak w przypadku populacji dla Dostarlimabu	Jak w przypadku populacji dla Dostarlimab	1-8*
	Pembrolizumab plus lenvatinib w pierwotnym II linii leczenia nawrotowego raka endometrium o oparciu o badanie KEYNOTE-775	10% pacjentek w nawrotowym rakiem endometrium dMMR	Alternatywnie do Pembrolizumab plus CTH i Dostarlimab plus CTH lub Dostarlimab w monoterapii	1-8*
	Trastuzumab dla raka surowiczego HER2-dodatniego FIGO III-IV	Okolo 2% wszystkich pierwotnych raków endometrium	Bez zmian	1-8*
Prof. Włodzimierz Sawicki	Chemioterapia	Ok. 100%	U wszystkich pacjentek z potwierdzonym dMMR/MSH-I zostanie rozważone włączenie immunoterapii	Obecnie brak dostępu do skuteczniejszego leczenia immunoterapią

Publikacje źródłowe wskazane w opinii eksperckiej:

1. Nerone M, Del Grande M, Colombo I. Immune Checkpoint Inhibitors in Endometrial Cancer: The New Paradigm of Treatment for Advanced and Recurrent Disease. healthbook TIMES Onco Hema. 2023;18(4):14-23.
2. Mirza MR, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27.
3. de Boer SM, Powell ME, et al.; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):295-309. Epub 2018 Feb 12. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Apr;19(4):e184..
4. Concin N, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230. Epub 2020 Dec 18.
5. Sznurkowski JJ, et al. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(4):1480.
6. Francoeur AA, et al.. Treatment options in the advanced and recurrent setting for endometrial cancer: an update. Expert Rev Anticancer Ther. 2024 Aug;24(8):731-744.. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38913791.
7. Pacholczak-Madej R, et al.. Immunotherapy in MMR-d/MSI-H recurrent/metastatic endometrial cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2024 Aug;24(8):717-729.. Epub 2024 Jun 14.
8. Goulden S, et al.. Outcomes for Dostarlimab and Real-World Treatments in Post-platinum Patients With Advanced/Recurrent Endometrial Cancer: The GARNET Trial Versus a US Electronic Health Record-Based External Control Arm. J Health Econ Outcomes Res. 2023 Sep 8;10(2):53-61.
9. Aghajanian C, et al.. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2018 Aug;150(2):274-281.

W tabeli poniżej przedstawiono opinię przedstawiciela organizacji pacjentek.

Tabela 15. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Anna Kupiecka Prezes Zarządu Fundacji OnkoCafe
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<i>Jednym z najpoważniejszych objawów raka endometrium, który dla pacjentek często jest jednym z pierwszych obserwowanych, skłaniających je do wizyty lekarskiej, są nieprawidłowe krwawienia z narządów rodnych między miesiączkami lub w wieku pomenopauzalnym. Oprócz tego pacjentki z rakiem endometrium często skarżą się na uciążliwe bóle podbrzusza, okolic odcinka lędźwiowo-kręgowego kręgosłupa, czy całej jamy brzusznej. Dolegliwości bólowe mogą pojawiać się także np. w czasie współżycia płciowego czy oddawania moczu.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Głównym problemem wynikającym z obecnie stosowanych opcji leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, jest przeciętna skuteczność stosowanych rozwiązań. Rak endometrium jest jednym z nielicznych nowotworów, w którym w pierwszej linii leczenia pacjentki wciąż nie mają dostępu do immunoterapii.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Zgodnie z wynikami ogłaszanych badań naukowych, populacja pacjentek, która szczególnie dobrze odpowiada na leczenie z zastosowaniem dostarlimabu to pacjentki z zaburzeniami mechanizmu naprawy niesparowanych zasad (dMMR). Pojawiają się jednak nowe doniesienia z prowadzonych badań, które wskazują na to, że również u pacjentek bez tych zaburzeń leczenie jest skuteczniejsze niż dotychczas stosowane technologie.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Pacjentki cierpiące na raka endometrium wskazują często na brak szczegółowych informacji odnośnie ścieżki leczenia, brak wykonywanych badań molekularnych, pozwalających stwierdzić np. występowanie zaburzenia mechanizmu naprawy niesparowanych zasad (dMMR) czy brak informacji o konieczności wykonywania regularnych badań i kontroli po zabiegu operacyjnym. Konieczne jest zatem uporządkowanie ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej pacjentki, jak najwcześniejsze stosowanie diagnostyki molekularnej, umożliwiającej określenie podtypu molekularnego nowotworu, zapewnienie dostępu do immunoterapii już od I linii leczenia, a także koncentracja leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach.</i>
Aspekty choroby, w których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	<i>Pacjentki oczekują przede wszystkim poprawy wyników leczenia i jakości życia, czyli zmniejszenia ryzyka progresji choroby i redukcji objawów. Obecnie leczenie może być stosowane w Polsce od II linii, jednak zgodnie z opiniami ekspertów i wynikami badań, większą skuteczność i lepsze wyniki daje zastosowanie tego leczenia od I linii i o taką możliwość apelują pacjentki.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Problemem może być zbyt małe wykorzystywanie przez lekarzy dostępnych terapii - nie widzimy problemów mając na uwadze wiedzę i doświadczenie lekarzy, którzy w sposób odpowiedzialny i świadomy zlecają zastosowanie terapii.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024.79) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina,
- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - goserelinum,
 - medroxyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji),
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe).
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148) finansowaniem objęty jest dostarlimab i pembrolizumab. Leki te udostępniane są pacjentkom dorosłym:
 - z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;

- o po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii zawierającego platynę;
- o ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.
- o niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Goserelina, medroxyprogesteronum, octan megestrolu, tamoksyfen objęte są również finansowaniem w ramach wykazu D2, tj. leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem wskazał dwuskładnikową chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu (CAR/PAC). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu (CAR/PAC)	<p>(...) Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej terapią z wyboru dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium jest przede wszystkim chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC, a w przypadku wykrycia odpowiednich markerów molekularnych terapia skojarzona wspomnianej chemioterapii z lekami immunologicznymi. Wśród immunoterapeutyków jedynie dostarlimab jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka endometrium, jednak możliwość jego zastosowania ograniczona jedynie jest do pacjentek po progresji lub nawrocie po terapii systemowej z zastosowaniem związków platyny (II linia). Polskie pacjentki, niezależnie od typu molekularnego guza, mają więc dostęp jedynie do chemioterapii CAR i PAC, która, jak wskazują eksperci kliniczni, stanowi podstawowy schemat terapeutyczny stosowany aktualnie w tej grupie chorych w polskich ośrodkach, w związku z czym to on będzie zastępowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii.</p> <p>W gronie komparatorów nie będzie uwzględniany natomiast pembrolizumab, który pomimo, iż jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a więc nie stanowi terapii alternatywnej dla dostarlimabu w warunkach polskich.</p> <p>Dodatkowo, rozważono możliwość uwzględnienia hormonoterapii, radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych jako komparatory w analizach, opcje te nie stanowią jednak alternatywy dla wnioskowanej technologii w populacji docelowej. Zarówno leczenie chirurgiczne z lub bez radioterapii, jak i hormonoterapia, stanowią opcje leczenia raka endometrium, jednak stosowane są na innych etapach terapii i w innych sytuacjach klinicznych niż schemat terapeutyczny z zastosowaniem dostarlimabu. Populację docelową stanowią bowiem pacjentki, w przypadku których potencjał wyleczenia za pomocą radioterapii lub leczenia chirurgicznego jest niski, a więc nie stanowią one kandydatek do tego typu terapii. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych praktyki klinicznej, które wskazują, że hormonoterapia może być rozważona jedynie w wybranych przypadkach, zwłaszcza hormonozależnego raka endometrialnego typu low-grade, w tym guzów o niewielkich rozmiarach i/lub niskim tempie wzrostu, uznano, że kandydatki do hormonoterapii stanowią odrębną grupę chorych niż populacja docelowa, która w aktualnych warunkach praktyki klinicznej poddana zostałaby chemioterapii CAR i PAC.</p> <p>Wytyczne amerykańskie dopuszczają dodatkowo możliwość leczenia w stadium zaawansowanym lub nawrotowym schematem CTH innym niż CAR/PAC, tj. CAR w połączeniu z docetaksemem, jednak ogranicza się zastosowanie tej terapii do przypadków nietolerancji PAC, a więc grupy, która i tak nie spełnia kryteriów włączenia do wnioskowanej terapii, której elementem oprócz dostarlimabu są również karboplatyna oraz paklitaksel.</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny. Chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC jest zgodna z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Na schemat CAR i PAC jako standard leczenia wskazują wytyczne kliniczne w tym wytyczne polskie (PTGO 2023) i zagraniczne (NCCN 2024, SITC 2023). Chemioterapia została wskazana także w ramach aktualnie stosowanych technologii w przesłanych do Agencji opiniach eksperckich.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dostarlimabem (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.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczone uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.</i>	<i>Inna populacja</i>	-
Interwencja	<i>DOS w skojarzeniu z CAR i PAC w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL</i>	-	-
Komparatory	<i>CTH z zastosowaniem CAR i PAC</i>	<i>Inny komparator, w tym hormonoterapia lub chemioterapia obejmująca substancje inne niż wymienione.</i>	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival),</i> - <i>Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free survival),</i> - <i>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. objective/overall response rate),</i> - <i>Odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response),</i> - <i>Odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response),</i> - <i>Stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease),</i> - <i>Progresja choroby (PD, ang. progressive disease),</i> - <i>Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate),</i> - <i>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response),</i> - <i>Dalsze postępowanie terapeutyczne,</i> - <i>Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. Patient-reported outcomes), w tym jakość życia,</i> - <i>Bezpieczeństwo: AE które raportowano u ≥5% pacjentek oraz AE związane z odpowiedzią immunologiczną, które wystąpiły u ≥0,5% pacjentek</i> 	<i>Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe</i>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS względem komparatora, - Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo DOS względem komparatora, - Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono terapię złożoną DOS + CAR/PAC 	<ul style="list-style-type: none"> - Opisy pojedynczych przypadków oraz prace uwzględniające ≤ 5 pacjentek, - Badania jednoramienne, - Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki jedynie dla DOS stosowanego w monoterapii 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, - Doniesienia konferencyjne 	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline przez PubMed, EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Library), rejestrów badań klinicznych, referencji odnalezionych doniesień naukowych. Przeszukano także stronę internetową EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Przeszukano także doniesienia z konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 22.03.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania.

Analiza kliniczna na prośbę wystosowaną przez AOTMiT w piśmie OT.423.1.42.2024.4.KO została uzupełniona o wyniki z publikacji Powell 2024, opublikowane po dacie złożenia wniosku.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 25.09.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL. Odnaleziono natomiast dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku Jemperli w rekomendacji G-BA 2023, które zostały opisane w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją RUBY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DOS podawanego w schemacie złożonym z CAR/PAC z PLC podawanym z CAR/PAC w populacji wnioskowanej (predefiniowana podgrupa w badaniu: 118 pacjentek z dMMR/MSI-H).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania RUBY. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w aneksie C analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 18. Skrótowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RUBY Mirza 2023, NCT03981796, Raport FDA, Powell	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, wielośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych <u>Hipoteza</u> : superiority	<u>Kryteria włączenia</u> : 1. Pacjentki w wieku ≥ 18 lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium; 2. Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w	<u>Pierwszorzędowy</u> : - PFS w ocenie badacza w grupie pacjentek dMMR/MSI-H oraz w populacji ogólnej,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>2023, Powell 2024 Materiały wnioskodawcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GSK</p>	<p><u>Okres obserwacji</u>⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mediana 24,8 mies. (data odcięcia 28.09.2022 r.); - mediana 37,2 mies., data odcięcia 22.09.2023 r.⁵ <p><u>Interwencja</u></p> <p>Grupa A: dostarlimab (DOS) + CAR + PAC Grupa B: PLC + CAR + PAC</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Tygodnie 1-18 (6 cykli)</p> <p>DOS 500 mg lub PLC dożylnie w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m² powierzchni ciała), podawane co 3 tygodnie</p> <p>19 tydzień do 3 lat</p> <p>DOS 1000 mg lub PLC, podawane co 6 tygodni lub do progresji, wystąpienia toksyczności, decyzji lekarza, wycofania zgody lub zgonu</p> <p><u>Analiza wyników:</u></p> <p>Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji) / per-protocol</p> <p>(pacjenci populacji ITT, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badania lub przegrali udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia);</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego).</p> <p>W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS; • wcześniejszą radioterapię miednicy wiązką zewnętrzną; • fazę choroby (z wyszczególnieniem choroby pierwotnej w stadium III, w stadium IV lub choroby nawrotowej). 	<p>celu sprawdzenia statusu MSI;</p> <p>3. Pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium, z niskim potencjałem wyleczenia za pomocą radioterapii lub zabiegu chirurgicznego oraz spełnienie minimum jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choroba pierwotna w stopniu IIIA do IIIC1 możliwa do oceny lub pomiaru zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza, - Pierwotna choroba w stadium IIIC1 z mięsakorakiem, rakiem jasnokomórkowym, surowicznym lub o mieszanej histologii (zawierającym ≥ 10% mięsakoraka, raka jasnokomórkowego lub surowiczego), - Pierwotna choroba w stadium IIIC2 lub IV, - Pierwszy nawrót choroby u pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo, - Pierwszy nawrót choroby lub progresja ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową chemioterapią neoadjuwantową/adjuwantową; <p>4. ECOG 0 lub 1;</p> <p>5. Wyniki laboratoryjne wskazujące na odpowiednią funkcję narządów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent otrzymał neoadjuwantową / adjuwantową chemioterapię ogólnoustrojową / z powodu choroby pierwotnej w III lub IV stopniu zaawansowania oraz: <ul style="list-style-type: none"> - przed przystąpieniem do badania nie miał nawrotu lub progresji choroby lub - nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii przed przystąpieniem do badania; 2. >1 nawrót raka endometrium; 3. Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2; 4. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, terapie celowane, terapia hormonalna, radioterapia lub immunoterapia) w ciągu 21 dni lub w okresie < 5-krotności okresu półtrwania ostatniej terapii przed 1. dniem badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; 5. Współistniejący nowotwór złośliwy obecnie lub w okresie <3 lat lub jakiegokolwiek aktywne leczenie tego nowotworu w okresie <3 lat. Dopuszczalny jest rak skóry niebędący czerniakiem; 6. Niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub przerzuty opon mózgowo-rdzeniowych; 7. HIV; 8. WZW B lub WZW C; 9. Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat; 10. Zdiagnozowany niedobór odporności lub przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub innej formy ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego; 11. Utrzymywanie się AE związanych z wcześniejszą terapią lub komplikacji po zabiegach wykonywanych przed rozpoczęciem terapii; 	<p>- OS w populacji ogólnej</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>ORR, DOR, DCR, dalsze leczenie, PROs, PFS w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, bezpieczeństwo</p>

⁵ Planowany termin zakończenia badania to 26.11.2026 r., a przewidziany protokołem okres obserwacji to 3 lata.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>12. Nadwrażliwość na CAR, PAC lub DAR; 13. Uczestnictwo w badaniu klinicznym w ciągu 4 tyg. poprzedzających pierwszą dawkę leku; 14. Inne stany kliniczne wymienione w protokole badania, które mogą zaburzyć przebieg badania; 15. Ciąża lub karmienie piersią.</p> <p><u>Liczba pacjentek (populacja ogólna): N=494</u> <u>Liczba pacjentów (podgrupa pacjentek z dMMR/MSI-H)</u> Grupa A: 53 Grupa B: 65 Mediana wieku (podgrupa pacjentek z dMMR/MSI-H) Grupa A: 61 lat Grupa B: 66 lat</p> <p><u>Stopień zaawansowania:</u> Choroba pierwotna stopnia III (21%), choroba pierwotna stopnia IV (30%), nawrotowa (49%)</p>	

* Planowany termin zakończenia badania to 26.11.2026 r., a przewidziany protokołem okres obserwacji to 3 lata. Aktualnie (stan na 25.03.2024 r.) dostępne są wyniki predefiniowanej analizy śródterminowej z punktem odcięcia 28.09.2022 r. i medianą okresu obserwacji równą 24,8 mies. oraz wyniki drugiej analizy cząstkowej z datą odcięcia 22.09.2023 r. i medianą okresu obserwacji równą 37,2 mies.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w aneksie C AKL wnioskodawcy. W tabeli poniżej zamieszczono definicje punktów końcowych z badania RUBY (źródło: AKL wnioskodawcy).

Tabela 19. Definicje punktów końcowych w badaniu RUBY, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji (PFS; ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty obrazowego potwierdzenia progresji choroby (PD) wg RECIST v.1.1. lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku PD wg RECIST v.1.1., cokolwiek nastąpi wcześniej.
Przeżycie wolne od ponownej progresji (PFS2; ang. <i>progression-free survival 2</i>)	Czas od daty randomizacji do daty potwierdzenia progresji choroby, w trakcie stosowania kolejnej względem badanej interwencji, terapii przeciwnowotworowej lub czasu do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek nastąpi wcześniej.
Przeżycie całkowite (OS; ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.
Objektywna odpowiedź (ORR; ang. <i>objective response rate</i>)	Odsetek pacjentów, w przypadku których najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) stanowiła odpowiedź całkowitą (CR), lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1. w ocenie badacza.
Czas do odpowiedzi (DOR; ang. <i>duration of response</i>)	Czas od pierwszego udokumentowania CR lub PR do czasu pierwszego udokumentowania zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku PD zgodnie z RECIST v.1.1., cokolwiek nastąpi wcześniej.
Kontrola choroby (DCR; ang. <i>disease control rate</i>)	Definiuje się jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, PR lub SD jako BOR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie oceny badacza.
Progresja choroby (PD; ang. <i>progression of disease</i>)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy średnic ocenianych zmian chorobowych, gdzie punktem odniesienia była najmniejsza suma ocenianych zmian chorobowych raportowana w badaniu (w tym suma początkowa, jeśli była najmniejsza). Oprócz względnego wzrostu o 20% brano pod uwagę również bezwzględny wzrost o ≥ 5 mm. Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian również oceniano jako wystąpienie PD. Ocenę obrazową zmian chorobowych (z wykorzystaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) w okresie leczenia wykonywano co 6 tygodni (± 7 dni) od randomizacji do 25. tygodnia (cykl 8), a następnie co 9 tygodni (± 7 dni) do 52. tygodnia. Kolejne badania obrazowe wykonywano co 12 tygodni (± 7 dni) do czasu udokumentowania postępu choroby w badaniach obrazowych (w ocenie badacza zgodnie z RECIST v.1.1), a następnie przeprowadzano jedną dodatkową ocenę obrazową 4–6 tygodni później lub do czasu rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Punkt końcowy	Definicja
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Ustąpienie wszystkich zmian. mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
Częściowa odpowiedź (PR; ang. <i>partial response</i>)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym.
Stabilna choroba (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów CR, PR lub PD.
Jakość życia	<p>Raportowana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 (<i>Core Quality of Life Questionnaire</i>) i EORTC QLQ-EN24 (<i>Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer</i>).</p> <p>EORTC QLQ-C30 to 30-elementowa skala oceniająca jakość życia u pacjentów z nowotworami. Kwestionariusz uwzględnia 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, role, dot. emocji, funkcji poznawczych i społecznych), 3 skale dot. objawów (zmęczenie, nudności/wymioty i ból) i skalę do oceny ogólnego stanu zdrowia/jakości życia.</p> <p>Kwestionariusz zawiera również 6 pojedynczych pytań odnoszących się do doświadczanych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Na każde pytanie odpowiada się w zakresie 4-stopniowej skali od braku objawów / problemów do bardzo duże objawy / problemy. Skala oceny ogólnego statusu zdrowia jest 7-stopniowa, od 1 (bardzo słabe) do 7 (doskonale).</p> <p>Minimalna istotna klinicznie zmiana (MCID) dla raka endometrium nie została określona. W raku jajnika MCID dla zmiany w obrębie grupy wynosi od 4 do 19 (dla poprawy) i -9 do -4 (dla pogorszenia), dla zmiany pomiędzy grupami 3-13 (dla poprawy) i -11 do -4 (dla pogorszenia). Ogólnie MCID dla większości skal wynosi od 4 do 10 pkt [32].</p> <p>QLQ-EN24 to moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dotyczący raka endometrium. Dla QLQ-EN24 wyższy wynik oznacza zwiększenie nasilenia objawów.</p>
Zdarzenie niepożądane (AE; ang. <i>adverse events</i>)	Zdarzenie niepożądane to każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne u pacjenta, któremu podano produkt leczniczy, które niekoniecznie musi mieć związek przyczynowy z tym produktem. AE może zatem oznaczać dowolny niekorzystny i niezamierzony objaw (w tym nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych), objaw lub chorobę czasowo związaną ze stosowaniem badanego leczenia, niezależnie od tego, czy jest uważany za związany z badanym leczeniem. Działania niepożądane mogą obejmować wystąpienie nowej choroby i zaostrzenie istniejących wcześniej schorzeń. Zdarzenie niepożądane może obejmować niepożądany stan chorobowy występujący w dowolnym momencie po randomizacji i/lub przypisaniu leczenia, włączając okresy początkowe lub okresy wymywania, nawet jeśli nie podano żadnego badanego leku.
Poważne zdarzenie niepożądane (SAE; ang. <i>serious adverse event</i>)	<p>Każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powoduje śmierć, • Zagroza życiu (tzn. zdarzenie, w wyniku którego w chwili zdarzenia podmiot był zagrożony śmiercią; nie odnosi się do zdarzenia, które hipotetycznie mogłoby spowodować śmierć, gdyby było poważniejsze), • Wymaga hospitalizacji szpitalnej lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, • Powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/niesprawność, • Jest wadą wrodzoną/wadą wrodzoną, • Jest ważnym wydarzeniem medycznym. <p>Poważne zdarzenia niepożądane zbierano przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku lub do czasu rozpoczęcia przez pacjenta alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p>
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE; ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)	Każde zdarzenie, które nie występowało przed rozpoczęciem leczenia badanym lub jakiegokolwiek zdarzenie już obecne, którego intensywność lub częstotliwość pogarsza się po ekspozycji na badany lek.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania RUBY przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – ROB2. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z 5 domen.

Tabela 20. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu RUBY wg Cochrane RoB2

Domena	Ocena ryzyka (RUBY)
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wstępne wyniki badania RUBY (median FU = 24,8 mies.). Należy jednocześnie zaznaczyć, iż analiza śródterminowa przewidziana została w protokole badania oraz została przeprowadzona zgodnie z predefiniowanymi założeniami, a różnice pomiędzy grupami badania względem głównych punktów końcowych (PFS, OS) osiągnęły istotność statystyczną. (Rozdz. 9 AKL)*

Komentarz analityków AOTMiT: analiza kliniczna została uzupełniona przez wnioskodawcę o wyniki z publikacji Powell 2024, mediana okresu obserwacji wyniosła 37,2 mies. dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia: 22.09.2023 r.). Ponadto należy zauważyć, że OS było pierwszorzędnym punktem końcowym dla populacji ogólnej, w populacji dMMR/MSI-H nie przeprowadzono testowania hipotez dla OS.

- *Populacja badania RUBY była szersza niż populacja docelowa, dlatego analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki uzyskane w podgrupie pacjentek z badania RUBY (pacjentki z dMMR/MSI-H; N = 118). Podgrupa ta została zdefiniowana w protokole badania, w którym przewidziano także ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentek dMMR/MSI-H. Dodatkowo, randomizację w badaniu prowadzono ze stratyfikacją ze względu na istotne czynniki, w tym obecność dMMR/MSI-H, co wpłynęło na prawidłowy (równy) rozkład pacjentek z tą cechą pomiędzy grupami. Wobec powyższego wyniki uzyskane w analizowanej podgrupie cechują się wiarygodnością typową dla badań RCT. (Rozdz. 9 AKL)*
- *Liczebność próby w subpopulacji uwzględnionej w analizie skuteczności (dMMR/MSI-H) była niewielka, jednak wystarczająca, aby wykazać przewagę DOS nad PLC w zakresie skuteczności w schemacie złożonym z CTH. Uwzględnienie dużo większej grupy nie byłoby zasadne, gdyż oznaczałoby konieczność włączenia dużo większej liczby osób do ramienia kontrolnego, co mogłoby zostać uznane za niepotrzebne narażenie pacjentek na suboptymalną terapię. Należy jednocześnie zaznaczyć, iż profil bezpieczeństwa DOS jest dobrze poznany, gdyż terapia była już wcześniej oceniana w ramach innych badań. Ponadto w badaniu RUBY uczestniczyła również populacja bez dMMR/MSI-H, którą także uwzględniono w analizie bezpieczeństwa. (Rozdz. 9 AKL)*
- *Brak długoterminowych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa DOS oraz doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej. Dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo DOS stosowanego z CTH względem PLC pochodzą z badania randomizowanego o wysokiej jakości (niskie ryzyko błędów systematycznych wg RoB2), a więc ze źródła o najwyższej wiarygodności. Doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej stanowiłyby jedynie dodatkowe źródło wspierające wnioskowanie, a ich brak w żaden sposób nie wpływa na siłę dowodów. Brak długoterminowych wyników stanowi ograniczenie dla analiz, jednak biorąc pod uwagę charakter problemu zdrowotnego, aktualnie duże niezaspokojone potrzeby oraz zle rokowania przy aktualnie dostępnych opcjach terapeutycznych, ma ograniczone znaczenie w kontekście wyników analizy klinicznej, w której wykazano korzystne efekty DOS w porównaniu do PLC względem najważniejszych punktów końcowych, w tym czasu do przeżycia oraz czasu przeżycia bez progresji dla ok. 2-letniego okresu obserwacji. (Rozdz. 9 AKL)*

Komentarz analityków AOTMiT: Pozytywna decyzja w zakresie rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla dostarlimabu obejmująca stosowanie produktu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium została wydana przez EMA 12.10.2023 (FDA: 31.07.2023 r.).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Zgodnie z ChPL Jemperli istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania dostarlimabu u pacjentek w wieku 75 lat lub starszych. W badaniu RUBY w populacji pacjentek z dMMR/MSI-H mediana wieku wyniosła 64 lata (34% pacjentek było w wieku od 65 do 74 lat a 15% w wieku 75 lat lub starszych).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Brak.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- analizy skuteczności w podgrupach dla populacji wnioskowanej miały charakter eksploracyjny, stąd nie sporządzono żadnych statystyk wnioskowania statystycznego (wartości p) dla podgrup.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)**

Mediana okresu obserwacji w badaniu RUBY wyniosła 24,8 miesiąca dla predefiniowanej analizy śródterminowej z punktem odcięcia 28.09.2022 r. oraz 37,2 mies. dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia: 22.09.2023 r.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu w populacji ogólnej i w podgrupie z dMMR/MSI-H było przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku progresji. Wykazano IS wydłużenie PFS w grupie leczonej DOS u chorych z dMMR/MSI-H w porównaniu z PLC po 24,8 mies. obserwacji⁶.

W przypadku przeżycia całkowitego (OS) mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach badania w pierwszej analizie okresowej. Ryzyko zgonu chorego we wnioskowanej populacji było mniejsze o około 70% w przypadku zastosowania DOS w porównaniu do placebo po 24,8 mies. obserwacji, uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie, ponieważ nie przeprowadzono testowania hipotez dla całkowitego przeżycia w populacji dMMR/MSI-H⁷. W dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 37,2 mies.) również zaobserwowano wydłużenie OS w grupie DOS vs PLC w populacji wnioskowanej (dojrzałość danych z zakresu OS wyniosła 40%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			HR [95%CI]	p	
Okres obserwacji (mediana) 24,8 mies., zakres: 19,2 mies – 36,9 mies.					
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ^a	Mediana w miesiącach (95% CI) ^c	Nie osiągnięta ^c	7,7 (5,6; 9,7) ^c	0,28 [0,16; 0,50]	<0,001
	n (%) ^c	19 (35,8) ^c	47 (72,3) ^c		

⁶ Próg zdarzeń dla głównego punktu końcowego PFS został przekroczony podczas pierwszej analizy okresowej, dlatego PFS nie został oceniony podczas drugiej analizy okresowej

⁷ Zgodnie z ChPL Jemperli str. 18 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Okres obserwacji (mediana) 24,8 mies., zakres: 19,2 mies – 36,9 mies.				
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]^a	61,4 [46,3; 73,4]	15,7 [7,2; 27,0]	-	bd
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)^b	-	-	0,29 [0,16; 0,54]	bd
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]^b	66,3 [50,8; 77,9]	26,0 [13,5; 40,5]	-	bd
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana w miesiącach (95% CI)^c	Nie osiągnięto ^c	Nie osiągnięto ^c	0,30 [0,13; 0,70] <0,001
	n (%)^c	7 (13,2) ^c	24 (36,9) ^c	
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 24. mies., % [95%CI]	82,8 [69,5; 90,7]	57,5 [44,4; 68,6]	-	bd
Okres obserwacji (mediana) 36,6 mies.				
Przeżycie całkowite (OS)	Mediana w miesiącach (95% CI)^d	Nie osiągnięto	31,4	0,32 [0,17; 0,63] 0,0002
	n (%)^d	12 (22,6) ^d	35 (53,8) ^d	
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 36. mies., % [95%CI]	78,0 [63,6; 87,3]	46,0 [32,9; 58,2]	-	bd

^a ocena INV

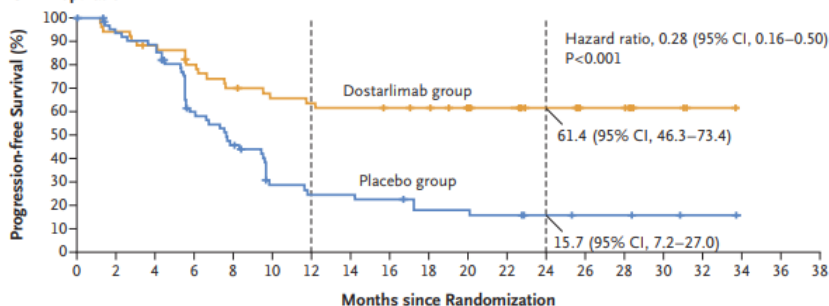
^b ocena BICR, drugorzędowy punkt końcowy

^c dodane przez analityków AOTMiT na podstawie ChPL Jemperli

^d dodane przez analityków AOTMiT na podstawie Powell 2024

INV – ocena badacza (ang. investigator), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. blinded independent central review)

A dMMR-MSI-H Population



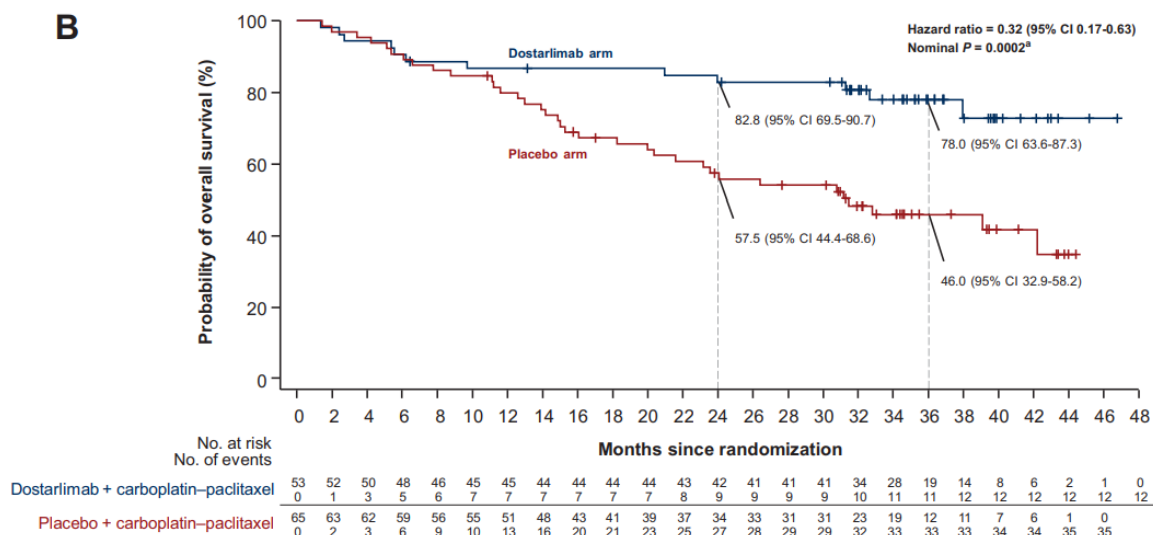
No. at Risk

Dostarlimab group	53	48	44	39	34	31	30	29	28	27	25	19	13	9	9	4	1	0
Placebo group	65	57	54	34	26	14	12	12	11	8	8	7	4	3	3	2	1	0

No. of Events

Dostarlimab group	0	3	6	10	15	17	18	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Placebo group	0	4	7	24	32	41	43	43	44	46	46	47	47	47	47	47	47	47

Rysunek 4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY.



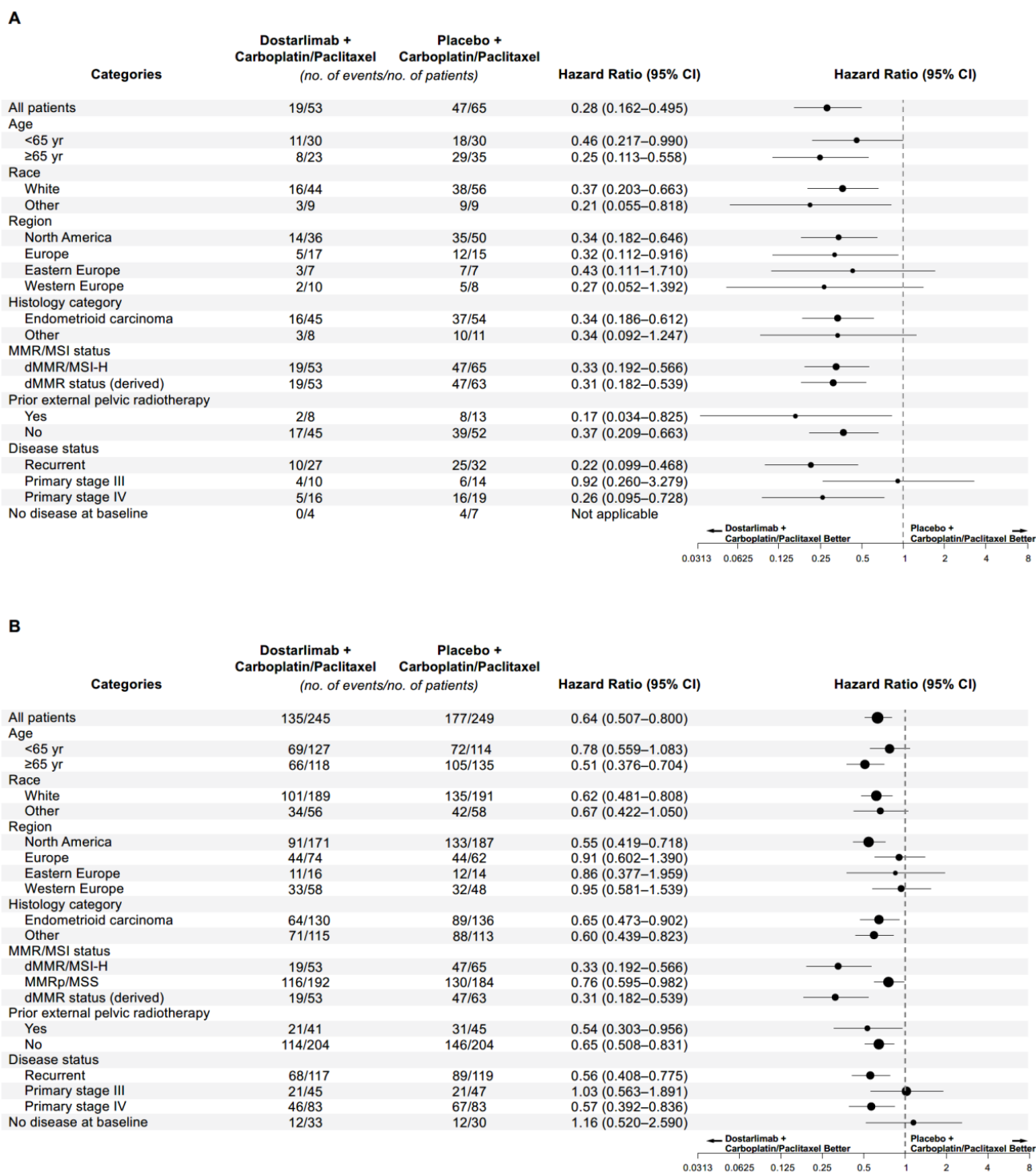
Rysunek 5 Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.).

Wyniki dla analiz w podgrupach

Analiza w podgrupach w populacji wnioskowanej wykazała, że po 24,8 mies. wpływ DOS na redukcję ryzyka progresji był zależny od kilku predefiniowanych czynników: regionu, typu histologicznego oraz statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania (wartości HR dla podgrup oparto na niestratyfikowanym modelu regresji Coxa). Zdaniem autorów publikacji Mirza 2023, korzyści w zakresie przeżycia bez progresji w grupie dostarlimabu nie wydają się być spójne we wszystkich wstępnie określonych podgrupach; stąd może być konieczny wydłużony okres obserwacji, aby zaobserwować efekt leczenia w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium III i podgrupie pacjentów bez choroby na początku badania ze względu na ograniczoną wielkość próby (N w podgrupach od 4 do 65 pacjentów) i stosunkowo krótki okres obserwacji. Należy zauważyć, że podobne niespójności występują też w przypadku regionu pochodzenia i typu histologicznego. Zdaniem analityków AOTMiT interpretacja otrzymanych wyników jest ograniczona. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Według AKL wnioskodawcy wartości p dla interakcji były nieistotne statystycznie dla każdego porównania (obliczenia własne wnioskodawcy), natomiast w publikacji źródłowej nie podano wartości p dla interakcji, zgodnie z protokołem badania RUBY analizy skuteczności w podgrupach miały charakter eksploracyjny, stąd nie sporządzono żadnych statystyk wnioskowania statystycznego (wartości p) dla podgrup.

Należy też zauważyć, że podobne zależności można zaobserwować w przypadku analiz w podgrupach dla populacji ITT (szerszej niż wnioskowana), wartości HR dla podgrup oparto na niestratyfikowanym modelu regresji Coxa, szczegóły przedstawiono na Rysunek 6 B.



Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV), analiza w podgrupach w populacji A) dMMR/MSI-H, B) ITT w badaniu RUBY.

Odpowiedź na leczenie

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną w ocenie wskaźników odpowiedzi na leczenie po 24.8 mies. obserwacji (zdefiniowanych jako kontrola choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, brak choroby lub progresja choroby).

W ocenianym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie DOS+CAR/PAC. Odsetek pacjentek z DOR ≥ 12 mies. był IS wyższy w grupie DOS w porównaniu z PLC. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności, źródło: AKL wnioskodawcy, mediana okresu obserwacji: 24,8 mies.

Punkt końcowy		DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Wskaźniki odpowiedzi (najlepsza ogólna odpowiedź)						
Kontrola choroby (DCR: CR + PR + SD)	INV	44/49 (90)	51/58 (88)	1,02 [0,89; 1,17]	0,02 [-0,10; 0,14]	bd
	BICR	44/48 (92)	55/60 (92)	1,00 [0,89; 1,12]	0,00 [-0,10; 0,10]	bd
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	INV	38/49 (78)	40/58 (69)	1,12 [0,89; 1,41]	0,09 [-0,08; 0,25]	bd
	BICR	37/48 (77)	38/60 (63)	1,22 [0,95; 1,56]	0,14 [-0,03; 0,31]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	INV	15/49 (31)	12/58 (21)	1,48 [0,77; 2,85]	0,10 [-0,07; 0,27]	bd
	BICR	11/48 (23)	8/60 (13)	1,72 [0,75; 3,93]	0,10 [-0,05; 0,24]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	INV	23/49 (47)	28/58 (48)	0,97 [0,65; 1,45]	-0,01 [-0,20; 0,18]	bd
	BICR	26/48 (54)	30/60 (50)	1,08 [0,75; 1,56]	0,04 [-0,15; 0,23]	bd
Stabilizacja choroby (SD)		6/49 (12)	10/58 (17)	0,71 [0,28; 1,81]	-0,05 [-0,18; 0,08]	bd
Brak choroby		0/49 (0)	1/58 (2)	0,39 [0,02; 9,44]	-0,02 [0,-0,07; 0,03]	bd
Progresja choroby		2/49 (4)	4/58 (7)	0,59 [0,11; 3,09]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
Czas trwania odpowiedzi						
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95%CI]*	INV	NE [10,1; NE]	5,4 [3,9; 8,1]	-	-	bd
	BICR	NE [13,1; NE]	6,9 [5,5; 10,1]	-	-	bd
Odsetek pacjentek z DOR ≥ 12 mies.		22/38 (58)	7/40 (18)	3,31 [1,60; 6,83]	NNT: 3 [2; 5]	bd
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi, % [95%CI]	6 mies.	76,1 [59,0; 86,8]	46,2 [30,2; 60,7]	-	-	bd
	12 mies.	62,1 [44,4; 75,5]	19,2 [8,6; 33,1]	-	-	bd
	24 mies.	62,1 [44,4; 75,5]	13,2 [4,6; 26,3]	-	-	bd

* analiza post-hoc

INV – ocena badacza (ang. investigator), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. blinded independent central review)

Pozostałe punkty końcowe

Odnotowano IS niższe ryzyko wdrożenia dalszego leczenia przeciwnowotworowego u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY, w tym z zastosowaniem innych immunoterapeutyków w grupie stosującej schemat DOS w porównaniu do PLC zarówno po 24,8 mies., jak i po 36,6 mies. obserwacji

Także ryzyko wystąpienia ponownej progresji we wnioskowanej populacji (progresji po zastosowaniu kolejnego schematu terapeutycznego, PFS2) było IS niższe w grupie stosującej DOS w porównaniu do grupy PLC zarówno po 24,8 mies., jak i po 36,6 mies. obserwacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności, źródło: AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mediana)	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI]	NNT [95%CI]	P
Jakikolwiek kolejne leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	24,8 mies.	15 (28)	38 (58)	0,48 [0,30; 0,78]	4 [3; 8]	bd
	36,6 mies.	15 (28)	39 (60)	0,47 [0,29; 0,76]	4 [3; 7]	bd
Immunoterapia, n (%)	24,8 mies.	8 (15)	25 (38)	0,39 [0,19; 0,90]	5 [3; 13]	bd
	36,6 mies.	8 (15)	27 (42)	0,36 [0,18; 0,73]	4 [3; 10]	bd
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2), n (%)	24,8 mies.	11 (21)*	31 (48)*	HR=0,37 [0,19; 0,73]	-	bd
	36,6 mies.	13 (25)**	38 (59)**	HR=0,33 [0,18; 0,63]	-	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) % [95%CI]	24,8 mies.	77,6 [63,1; 86,9]	46,8 [33,9; 58,6]	-	-	bd
	36,6 mies.	73,1 [58,2; 83,5]	39,2 [26,8; 51,4]	-	-	bd

* Dodane przez analityka AOTMiT na podstawie Mirza 2023

** Dodane przez analityka AOTMiT na podstawie Powell 2024

Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs)

[Redacted content]

[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]

Kryterium oceny	Kryteria oceny				Waga kryteriów			
	Ważność	Składowość	Współzależność	Współzależność	Ważność	Składowość	Współzależność	Współzależność
	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
1. Składowość	10	10	10	10	10	10	10	10
2. Współzależność	10	10	10	10	10	10	10	10
3. Ważność	10	10	10	10	10	10	10	10
4. Składowość	10	10	10	10	10	10	10	10
5. Współzależność	10	10	10	10	10	10	10	10
6. Ważność	10	10	10	10	10	10	10	10
7. Składowość								
7.1. Składowość	10	10	10	10	10	10	10	10
7.2. Współzależność	10	10	10	10	10	10	10	10
7.3. Ważność	10	10	10	10	10	10	10	10
7.4. Składowość	10	10	10	10	10	10	10	10
7.5. Współzależność	10	10	10	10	10	10	10	10
7.6. Ważność	10	10	10	10	10	10	10	10
7.7. Składowość	10	10	10	10	10	10	10	10
7.8. Współzależność	10	10	10	10	10	10	10	10
7.9. Ważność	10	10	10	10	10	10	10	10
8. Składowość								
8.1. Składowość	10	10	10	10	10	10	10	10
8.2. Współzależność	10	10	10	10	10	10	10	10
8.3. Ważność	10	10	10	10	10	10	10	10

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane odnoszące się do profilu bezpieczeństwa dla subpopulacji dMMR/MSI-H po 24,4 mies. obserwacji (mediana). Wyniki dla populacji ogólnej uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa (safety set) zaprezentowano dla tego okresu obserwacji w Aneksie A.3 AKL Wnioskodawcy. W przypadku dłuższego okresu obserwacji (mediana: 36,6 mies.) nie przedstawiono wyników dla subpopulacji dMMR/MSI-H, natomiast podano wyniki dla populacji ITT (przedstawione poniżej w AWA).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji dMMR/MSI-H (okres obserwacji (mediana): 24,8 mies.)

Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości wystąpienia AE ogółem / ≥ 3 . stopnia/ 3. stopnia związanych z leczeniem / prowadzących do przerwania leczenia / SAE / prowadzących do zgonu w populacji dMMR/MSI-H (mediana FU = 24,8 mies.). AE prowadzące do zmiany dawkowania wystąpiły tylko w grupie badanej u 35% pacjentów. Odnotowano 3 zgony związane z AE w grupie leczonej DOS, natomiast w grupie PLC nie odnotowano zgonów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY, mediana czasu trwania terapii: DOS+CAR/PAC = 76,5 tyg. [3,0; 150,3]; PLC+CAR/PAC = 31,9 [3,0; 153,0]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
AE ogółem	52 (100)	65 (100)	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
AE ≥ 3 . stopnia	37 (71)	42 (65)	1,10 [0,86; 1,41]	0,07 [-0,10; 0,23]	bd
AE ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem	30 (58)	32 (49)	1,17 [0,83; 1,65]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
AE prowadzące do przerwania leczenia	9 (17)	11 (17)	1,02 [0,46; 2,28]	0,00 [-0,13; 0,14]	bd
...prowadzące do przerwania leczenia DOS lub PLC	8* (15)	7 (11)	1,43 [0,55; 3,68]	0,05 [-0,08; 0,17]	bd
...prowadzące do przerwania leczenia CAR	5 (10)	5 (8)	1,25 [0,38; 4,09]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
...prowadzące do przerwania leczenia PAC	2 (4)	8 (12)	0,31 [0,07; 1,41]	-0,08 [-0,18; 0,01]	bd
AE prowadzące do zmiany dawkowania	18 (35)	bd	-	-	bd
SAE	14 (27)	20 (31)	0,87 [0,49; 1,56]	-0,04 [-0,20; 0,13]	bd
AE prowadzące do zgonu	3** (6)	0	8,72 [0,46; 165,06]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd

* lek całkowicie odstawiono z powodu AE u 8 pacjentek (15%), w tym po 1 przypadku (1,9%) z powodu: wysypki plamisto-grudkowej, zmęczenia, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego, ostrego uszkodzenia nerek, reakcji związanej z podaniem leku, zapalenia rogówki, osłabienia mięśni i supresji szpiku kostnego;

** w tym wstrząs septyczny (3,8%) i mielosupresja (1,9%)

Wśród AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentek znamienne częściej w grupie DOS w populacji dMMR/MSI-H wystąpiły wysypka, niedoczynność tarczycy i gorączka (wszystkie AE o dowolnym stopniu nasilenia). IS częściej u pacjentek leczonych DOS odnotowano także podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (dowolny stopień nasilenia). Pozostałe AE odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentek w populacji dMMR/MSI-H, takie jak suchość skóry, biegunka, nadciśnienie (wszystkie o dowolnym stopniu nasilenia / 3. lub 4. stopniu nasilenia), wysypka, niedoczynność tarczycy i gorączka (wszystkie o 3. lub 4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach pacjentek. Również w przypadku pozostałych ocenianych parametrów laboratoryjnych (obniżona hemoglobina/płytki krwi/limfocyty/neutrofile/białe krwinki/poziom sodu, podwyższona glukoza/AST/ALT - wszystkie o dowolnym stopniu nasilenia / 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz podwyższona fosfataza zasadowa o 3. lub 4. stopniu nasilenia) nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie ich zmiany we wskazanym okresie obserwacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

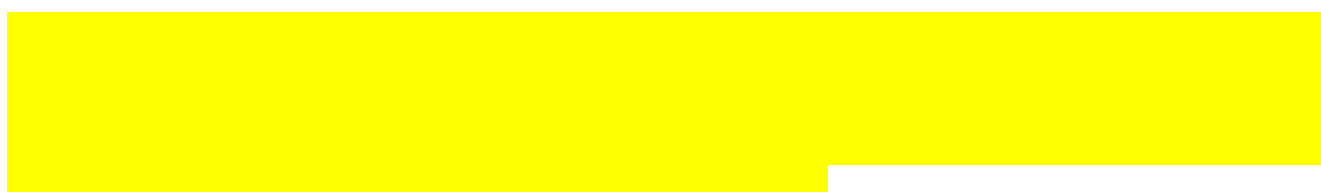
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentek raportowane w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.)

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC			
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p	
AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentek						
Wysypka*	stopień dowolny	22 (42)	13 (20)	2,12 [1,18; 3,78]	NNH: 5 [3; 18]	bd
	3. lub 4. stopnia	4 (8)	0	11,21 [0,62; 203,54]	0,077 [-0,001; 0,155]	bd
Sucha skóra	stopień dowolny	6 (12)	5 (8)	1,50 [0,48; 4,64]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd
	3. lub 4. stopnia	0	0	1,25 [0,03; 61,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Biegunka	stopień dowolny	21 (40)	20 (31)	1,31 [0,80; 2,15]	0,10 [-0,08; 0,27]	bd
	3. lub 4. stopnia	1 (2)	0	3,74 [0,16; 89,85]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Niedoczynność tarczycy**	stopień dowolny	12 (23)	4 (6)	3,75 [1,28; 10,95]	NNH: 5 [3; 24]	bd
	3. lub 4. stopnia	0	0	1,25 [0,03; 61,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Nadciśnienie	stopień dowolny	11 (21)	7 (11)	1,96 [0,82; 4,71]	0,10 [-0,03; 0,24]	bd
	3. lub 4. stopnia	5 (10)	4 (6)	1,56 [0,44; 5,53]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Gorączka	stopień dowolny	7 (14)	1 (2)	8,75 [1,11; 68,88]	NNH: 8 [4; 45]	bd
	3. lub 4. stopnia	0	0	1,25 [0,03; 61,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Nieprawidłowości laboratoryjne występujące u $\geq 10\%$ pacjentek						

Punkt końcowy		DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
Obniżona hemoglobina	stopień dowolny	40 (77)	56 (86)	0,89 [0,75; 1,07]	-0,09 [-0,23; 0,05]	bd
	3. lub 4. stopnia	9 (17)	16 (25)	0,70 [0,34; 1,46]	-0,07 [-0,22; 0,07]	bd
Obniżone płytki krwi	stopień dowolny	28 (54)	37 (57)	0,95 [0,68; 1,31]	-0,03 [-0,21; 0,15]	bd
	3. lub 4. stopnia	5 (10)	8 (12)	0,78 [0,27; 2,25]	-0,03 [-0,14; 0,09]	bd
Obniżone limfocyty	stopień dowolny	27 (52)	33 (51)	1,02 [0,72; 1,46]	0,01 [-0,17; 0,19]	bd
	3. lub 4. stopnia	7 (13)	16 (25)	0,55 [0,24; 1,23]	-0,11 [-0,25; 0,03]	bd
Obniżone neutrofile	stopień dowolny	24 (46)	38 (58)	0,79 [0,55; 1,13]	-0,12 [-0,30; 0,06]	bd
	3. lub 4. stopnia	11 (21)	15 (23)	0,92 [0,46; 1,82]	-0,02 [-0,17; 0,13]	bd
Obniżone białe krwinki	stopień dowolny	38 (73)	44 (68)	1,08 [0,85; 1,37]	0,05 [-0,11; 0,22]	bd
	3. lub 4. stopnia	8 (15)	9 (14)	1,11 [0,46; 2,68]	0,02 [-0,11; 0,14]	bd
Podwyższona glukoza	stopień dowolny	26 (50)	35 (54)	0,93 [0,65; 1,32]	-0,04 [-0,22; 0,14]	bd
	3. lub 4. stopnia	7 (13)	7 (11)	1,25 [0,47; 3,34]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Podwyższona fosfataza zasadowa	stopień dowolny	25 (48)	17 (26)	1,84 [1,12; 3,02]	NNH: 4 [2; 21]	bd
	3. lub 4. stopnia	3 (6)	0	8,72 [0,46; 165,06]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd
Podwyższone AST	stopień dowolny	21 (40)	16 (25)	1,64 [0,96; 2,81]	0,16 [-0,01; 0,33]	bd
	3. lub 4. stopnia	4 (8)	0	11,21 [0,62; 203,54]	0,077 [-0,001; 0,155]	bd
Podwyższone ALT	stopień dowolny	21 (40)	17 (26)	1,54 [0,91; 2,61]	0,14 [-0,03; 0,31]	bd
	3. lub 4. stopnia	2 (4)	0	6,23 [0,31; 126,92]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
Obniżony poziom sodu	stopień dowolny	15 (29)	17 (26)	1,10 [0,61; 1,99]	0,03 [-0,14; 0,19]	bd
	3. lub 4. stopnia	6 (12)	3 (5)	2,50 [0,66; 9,52]	0,07 [-0,03; 0,17]	bd

* obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypkę krostkową, złuszczenie skóry, wysypkę sromowo-pochwową i pęcherzowe zapalenie skóry

** obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym



[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]

	+	+			

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji ogólnej (okres obserwacji (mediana): 36,6 mies.)

U pacjentek w populacji ogólnej, u których stosowano DOS w połączeniu z CAR/PAC raportowano IS wyższy odsetek AE związanych z leczeniem, AE ≥ 3 . stopnia ogółem i związanych z leczeniem oraz SAE (ogółem i związanych z leczeniem lub PLC) w porównaniu do grupy PLC (CAR/PAC bez DOS). W grupie badanej odnotowano także IS wyższy odsetek AE o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem a także AE prowadzących do zaprzestania leczenia DOS lub PLC. AE prowadzące do zgonu wystąpiły tylko w grupie DOS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane ogółem raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.)

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE ogółem	241 (100)	246 (100)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [0,01; 0,01]
AE związane z lekami lub PLC	236 (98)	243 (99)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]
...związane z DOS lub PLC	203 (84)	183 (74)	1,13 [1,03; 1,24]	NNH: 10 [5; 36]
...związane z CAR lub PAC	233 (97)	236 (96)	1,01 [0,97; 1,04]	0,01 [-0,03; 0,04]
AE ≥ 3 . stopnia ogółem	174 (72)	148 (60)	1,20 [1,06; 1,36]	NNH: 8 [4; 26]
AE ≥ 3 . stopnia związane z lekami lub PLC	128 (53)	115 (47)	1,14 [0,95; 1,36]	0,06 [-0,02; 0,15]
...związane z DOS lub PLC	87 (36)	49 (20)	1,81 [1,34; 2,45]	NNH: 6 [4; 12]
...związane z CAR lub PAC	94 (39)	101 (41)	0,95 [0,76; 1,18]	-0,02 [-0,11; 0,07]
SAE ogółem	96 (40)	69 (28)	1,42 [1,10; 1,83]	NNH: 8 [4; 29]
SAE związane z lekami lub PLC	47 (20)	30 (12)	1,60 [1,05; 2,44]	NNH: 13 [7; 118]
...związane z DOS lub PLC	33 (14)	17 (7)	1,98 [1,13; 3,46]	NNH: 14 [8; 71]
...związane z CAR lub PAC	33 (14)	24 (10)	1,40 [0,86; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,10]
AE o podłożu immunologicznym związane z leczeniem	98 (41)	40 (16)	2,50 [1,81; 3,45]	NNH: 4 [3; 6]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia DOS lub PLC	46 (19)	20 (8)	2,35 [1,43; 3,85]	NNH: 9 [5; 20]
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	68 (28)	68 (28)	1,02 [0,77; 1,36]	0,01 [-0,07; 0,09]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE prowadzące do zgonu*	5 (2)	0	2,42 [0,62; 201,94]	NNH: 48 [24; 868]

* * Jeden zgon, który badacz zgłosił jako związany ze schematem leczenia dostarlimabem, miał miejsce w trakcie pierwszych sześciu cykli leczenia (mielosupresja), jeden zgon był związany z dostarlimabem i wystąpił w trakcie 90-dniowego okresu obserwacji (wstrząs hipowolemiczny), a trzy zostały ocenione jako niezwiązane ze schematem leczenia dostarlimabem (przedawkowanie opiatów, choroba koronawirusowa i ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego)

Poszczególne oceniane AE występujące u $\geq 30\%$ pacjentek w populacji ogólnej (zmęczenie, łysienie, nudności, neuropatia obwodowa, anemia, ból stawów, zaparcia, biegunka) / AE o 3. lub 4. stopniu nasilenia notowane u $\geq 5\%$ pacjentek w populacji ogólnej (anemia, neutropenia, obniżenie liczby neutrofilii/limfocytów/leukocytów, nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) IS częściej w grupie DOS występowała sepsa, pozostałe SAE (zatorowość płucna, gorączka, duszność, osłabienie mięśni, wymioty, anemia, astenia) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.)

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 30\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej				
Zmęczenie	126 (52)	135 (55)	0,95 [0,81; 1,12]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Łysienie	130 (54)	123 (50)	1,08 [0,91; 1,28]	0,04 [-0,05; 0,13]
Nudności	131 (54)	114 (46)	1,17 [0,98; 1,40]	0,08 [-0,01; 0,17]
Neuropatia obwodowa	106 (44)	103 (42)	1,05 [0,86; 1,29]	0,02 [-0,07; 0,11]
Anemia	91 (38)	105 (43)	0,88 [0,71; 1,10]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Ból stawów	90 (37)	87 (35)	1,06 [0,83; 1,34]	0,02 [-0,07; 0,11]
Zaparcia	84 (35)	89 (36)	0,96 [0,76; 1,22]	-0,01 [-0,10; 0,07]
Biegunka	76 (32)	72 (29)	1,08 [0,82; 1,41]	0,02 [-0,06; 0,10]
Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej				
Anemia	36 (15)	41 (17)	0,90 [0,59; 1,35]	-0,02 [-0,08; 0,05]
Neutropenia	23 (10)	23 (9)	1,02 [0,59; 1,77]	0,002 [-0,050; 0,054]
Obniżenie liczby neutrofilii	20 (8)	34 (14)	0,60 [0,36; 1,01]	-0,0552 [-0,1107; 0,0002]
Obniżenie liczby limfocytów	13 (5)	18 (7)	0,74 [0,37; 1,47]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Obniżenie liczby leukocytów	16 (7)	13 (5)	1,26 [0,62; 2,56]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadciśnienie tętnicze	17 (7)	8 (3)	2,17 [0,95; 4,93]	0,038 [-0,001; 0,077]
Zatorowość płucna	14 (6)	12 (5)	1,19 [0,56; 2,52]	0,01 [-0,03; 0,05]
Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $>2\%$ pacjentów raportowane w populacji ogólnej				
Sepsa	8 (3)	1 (<1)	8,17 [1,03; 64,79]	NNH: 34 [18; 193]
Zatorowość płucna	8 (3)	5 (2)	1,63 [0,54; 4,92]	0,01 [-0,02; 0,04]
Gorączka	7 (3)	2 (1)	3,57 [0,75; 17,03]	0,021 [-0,003; 0,045]
Duszność	5 (2)	1 (<1)	5,10 [0,60; 43,36]	0,017 [-0,003; 0,036]
Oslabienie mięśni	5 (2)	1 (<1)	5,10 [0,60; 43,36]	0,017 [-0,003; 0,036]
Wymioty	5 (2)	3 (1)	1,70 [0,41; 7,04]	0,01 [-0,01; 0,03]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Anemia	3 (1)	6 (2)	0,51 [0,13; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Astenia	2 (1)	6 (2)	0,34 [0,07; 1,67]	-0,02 [-0,04; 0,01]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania RUBY dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia 22.09.2023), pochodzące z rekomendacji refundacyjnej G-BA 2024.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla drugiej analizy okresowej (mediana okresu obserwacji: 37,2 mies.) dot. OS dla analiz w podgrupach z uwagi na stadium choroby w momencie rozpoczęcia badania w populacji wnioskowanej (pacjentek z dMMR/MSI-H).

Analiza w podgrupach w populacji wnioskowanej wykazała, że po 37,2 mies. wpływ DOS na redukcję ryzyka zgonu był zależny od statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania. Podobne wyniki otrzymano dla krótszego okresu obserwacji, wówczas zdaniem autorów publikacji Mirza 2023, konieczny był wydłużony okres obserwacji, aby zaobserwować efekt leczenia w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium III i podgrupie pacjentów bez choroby na początku badania ze względu na ograniczoną wielkość próby i stosunkowo krótki okres obserwacji. Otrzymane wartości p dla interakcji (analiza w podgrupach dla drugiej daty odcięcia) są IS, stąd można wnioskować, że obserwowany efekt różni się pomiędzy wskazanymi podgrupami (DOS wpłynął IS na wydłużenie OS u pacjentów z chorobą nawrotową, natomiast u pacjentów z chorobą pierwotną w stadium III/IV nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami), jednak należy pamiętać o tym, że analiza skuteczności w podgrupach w badaniu RUBY miała charakter eksploracyjny⁸. Zdaniem analityków AOTMiT interpretacja otrzymanych wyników jest obciążona pewną niepewnością z uwagi na niewielką liczbę pacjentów w podgrupach.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Tabela 30. Wyniki OS w podgrupie pacjentek z dMMR/MSI-H z drugiej analizy okresowej badania RUBY [źródło: rekomendacja refundacyjna G-BA]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC		PLC+ CAR/PAC		DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
	N	Mediana w miesiącach (95% CI) Liczba zdarzeń (%)	N	Mediana w miesiącach (95% CI) Liczba zdarzeń (%)	HR [95%CI]	p
Analiza w podgrupach dla OS (stadium choroby)						
choroba pierwotna w stadium III	9	Nie osiągnięto (2,4; NE) 3 (33)	14	Nie osiągnięto (20,0; NE) 3 (21)	1.85 [0,37; 9,18]	0,445
choroba pierwotna w stadium IV	17	Nie osiągnięto (21,0; NE) 6 (35)	19	18,2 (11,6; NE) 11 (58)	0.53 [0,19; 1,43]	0,201
nawrotowa	27	Nie osiągnięto 3 (11)	32	24,0 (13,0; 42,2) 21 (66)	0.12 [0,04; 0,42]	< 0,001
p dla interakcji					0,032	

NE – brak możliwości oszacowania

W drugiej analizie okresowej AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentek w obu grupach z badania, znamienne częściej w grupie DOS w porównaniu z PLC występowały AE o podłożu immunologicznym, natomiast zakażenia układu moczowego występowały IS częściej w grupie PLC. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami DOS i PLC odnośnie ryzyka wystąpienia: SAE o podłożu immunologicznym, przerwania terapii z powodu AE i SAE. Poważne AE o podłożu immunologicznym wystąpiły tylko w grupie DOS u 23% pacjentów, Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁸ były przeprowadzone w celu zbadania jednorodności efektu leczenia w odpowiednich podgrupach pacjentów.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY, mediana okresu obserwacji: 37,2 mies.)

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
AE ogółem	52 (100)	65 (100)	-	-
SAE o podłożu immunologicznym	3 (6)	2 (3)	1,53 [0,24; 9,81]	0,652
Poważne AE o podłożu immunologicznym	12 (23)	0	-	-
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	39 (75)	26 (40)	1,88 [1,34; 2,63]*	b.d.
Przerwanie terapii z powodu AE	10 (19)	11 (17)	0,86 [0,34; 2,17]	0,751
SAE	17 (33)	21 (32)	0,86 [0,44; 1,66]	0,633
Zakażenia układu moczowego	4 (8)	16 (25)	0,25 [0,08; 0,78]	0,010

* obliczone przez analityków AOTMiT

b.d. – brak danych, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

W rekomendacji G-BA 2024 przedstawiono także dane dot. czasu do wystąpienia objawów ocenianych za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 i EQ-5D VAS oraz wartości HR dla DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC a także wyniki analiz w podgrupach dla objawów z kwestionariusza EORTC QLQ-EN24 z uwagi na status choroby w momencie rozpoczęcia badania.

W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej), EORTC QLQ-EN24, EQ-5D VAS nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w ocenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych objawów, natomiast w przypadku EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej) odnotowano różnice znamienne statystycznie na korzyść DOS w domenach funkcjonowanie w rolach życiowych i społeczne.

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

FDA 2024

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), całkowita liczba przypadków AE wyniosła 432 w latach 2019–2023, z których 422 stanowiły SAE, w tym 67 zgonów.

VigiBase (zarządzana przez WHO Uppsala Monitoring Centre)

W latach 2019–2024 zgłoszono łącznie 408 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem DOS (Adverse Drug Reactions). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Tabela 32. Liczba działań niepożądanych wg kategorii po zastosowaniu DOS raportowana w VigiBase (stan na 04.03.2024 r.)

Kategoria	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2019
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	32
Zaburzenia serca	22
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	36
Zaburzenia wzroku/oka	3

Kategoria	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	90
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	89
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	15
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	36
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	42
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	53
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	33
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	38
Zaburzenia układu nerwowego	40
Zaburzenia psychiczne	15
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej, śródpiersia	44
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50
Procedury chirurgiczne i medyczne	9
Zaburzenia naczyniowe	19

ChPL Jemperli

Dawkowanie i sposób podawania

Szczególne grupy pacjentów

- Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek w wieku 65 lat lub starszych. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania dostarlimabu u pacjentek w wieku 75 lat lub starszych.

- Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z krańcową niewydolnością nerek poddawanych dializom są ograniczone.

- Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i nie są dostępne dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania*- Immunologiczne działania niepożądane*

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1. lub ligandowi białka programowanej śmierci komórki typu 1. (PD-1/PD-L1), w tym dostarlimabem, mogą wystąpić immunologiczne działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Podczas gdy immunologiczne działania niepożądane występują zazwyczaj w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, ich objawy mogą pojawiać się również po jego zakończeniu. Immunologiczne działania niepożądane mogą dotyczyć każdego narządu lub każdej tkanki i mogą równocześnie wpływać na więcej niż jeden układ organizmu. Istotne immunologiczne działania niepożądane wymienione w tym punkcie nie obejmują wszystkich możliwych ciężkich i zakończonych zgonem reakcji immunologicznych.

Wczesna identyfikacja i leczenie immunologicznych działań niepożądanych są kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa stosowania przeciwciał skierowanych przeciwko PD-1/PD-L1. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych immunologicznych działań niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego prowadzenia należy wykonywać hematologiczne i biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby, nerek i tarczycy. W razie podejrzenia wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych należy zapewnić odpowiednią diagnostykę, w tym konsultację specjalistyczną.

W zależności od nasilenia działania niepożądanego, leczenie dostarlimabem należy przerwać lub całkowicie go zaprzestać i podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub innego leku z tej grupy w równoważnej dawce) lub zastosować inne odpowiednie leczenie. (...)

Leczenia dostarlimabem należy całkowicie zaprzestać w razie wystąpienia nawrotu dowolnego immunologicznego działania niepożądanego w stopniu 3. oraz dowolnej toksycznej reakcji immunologicznej w stopniu 4., z wyjątkiem endokrynopatii wyrównanych dzięki zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej i o ile nie zostało to wskazane inaczej.

- Immunologiczne zapalenie płuc

U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano nieinfekcyjne zapalenie płuc. (...)

- Immunologiczne zapalenie okrężnicy

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie okrężnicy. (...)

- Immunologiczne zapalenie wątroby

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie wątroby. (...)

- Endokrynopatie immunologiczne

U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano endokrynopatie immunologiczne, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1., cukrzycową kwasicę ketonową i niedoczynność nadnerczy.

Niedoczynność i nadczynność tarczycy

U pacjentek otrzymujących dostarlimab występowały przypadki immunologicznej niedoczynności i nadczynności tarczycy (w tym zapalenia tarczycy), przy czym niedoczynność tarczycy może się rozwijać po wcześniejszej nadczynności tarczycy. (...)

Niedoczynność nadnerczy

U pacjentek otrzymujących dostarlimab występowały przypadki immunologicznej niedoczynności nadnerczy. (...)

- Immunologiczne zapalenie nerek

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie nerek (...).

Wysypka immunologiczna

U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano występowanie wysypki immunologicznej, w tym pemfigoidu (...) przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka. Należy zachować ostrożność, gdy rozważa się zastosowanie dostarlimabu u pacjentki, u której wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi.

- Ból stawów o podłożu immunologicznym

U pacjentek stosujących dostarlimab obserwowano ból stawów o podłożu immunologicznym (...)

Inne immunologiczne działania niepożądane

Ze względu na mechanizm działania dostarlimabu mogą wystąpić inne potencjalnie wynikające z zaburzeń układu immunologicznego działania niepożądane, w tym zdarzenia potencjalnie ciężkie [np. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza]. Do istotnych klinicznie immunologicznych działań niepożądanych opisywanych u mniej niż 1% pacjentów stosujących monoterapię dostarlimabem w badaniach klinicznych należą zapalenie mózgu, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego i zapalenie błony naczyniowej oka. (...). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1, po wprowadzeniu tych leków do obrotu, obserwowano odrzucanie przeszczepów narządów mięszzowych. Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięszzowych. U pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.

Zgon i inne ciężkie powikłania mogą wystąpić u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (ang. allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) przed i po leczeniu przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1 lub PD-L1. Do powikłań związanych z przeszczepem należą: nadostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GvHD), ostra GvHD, przewlekła GvHD, choroba zarostowa żył wątrobowych po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności i zespół gorączkowy wymagający podawania steroidów (bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej). Te powikłania mogą wystąpić pomimo zastosowania leczenia interwencyjnego w okresie pomiędzy hamowaniem PD-1 lub PD-L1, a wykonaniem allogenicznego HSCT. (...)

Reakcje związane z infuzją

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać reakcje związane z infuzją, które mogą być ciężkie. (...)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem

Bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu oceniano u 241 pacjentów z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC, którzy otrzymywali dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w badaniu RUBY. (...) U pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym EC (N = 241) najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 10%) były wysypka (22,8%), wysypka plamisto-grudkowa (14,1%), niedoczynność tarczycy (14,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (12,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (12,0%), gorączka (12,0%) i suchość skóry (10,4%). Całkowicie zaprzestano stosowania produktu JEMPERLI z powodu wystąpienia działań niepożądanych u 12 (5,0%) pacjentek; większość z tych działań stanowiły zdarzenia o podłożu immunologicznym. Działania niepożądane miały charakter ciężki u 5,8% pacjentek; najcięższymi z nich były immunologiczne działania niepożądane. Profil bezpieczeństwa u pacjentek z EC z dMMR/MSI-H (N=52) biorących udział w badaniu RUBY nie różnił się od tego w ogólnej populacji pacjentek.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dostarlimabem (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.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją RUBY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DOS podawanego w schemacie złożonym z CAR/PAC z PLC podawanym z CAR/PAC. Populacja badania RUBY była szersza niż populacja docelowa, dlatego analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki uzyskane w podgrupie pacjentek z dMMR/MSI-H; N = 118). Podgrupa ta została zdefiniowana w protokole badania. Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wstępne wyniki badania RUBY (mediana okresu obserwacji = 24,8 mies.) i uzupełniono o wyniki dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia: 22.09.2023 r.), mediana okresu obserwacji wyniosła 37,2 mies.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu w populacji ogólnej i w podgrupie z dMMR/MSI-H było przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku progresji. Wykazano IS wydłużenie PFS w grupie leczonej DOS u chorych z dMMR/MSI-H w porównaniu z PLC po 24,8 mies. obserwacji (HR=0,28 [0,16; 0,50]).

W przypadku przeżycia całkowitego (OS) mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach badania w pierwszej analizie okresowej. Ryzyko zgonu chorego we wnioskowanej populacji było mniejsze o około 70% w przypadku zastosowania DOS w porównaniu do PLC po 24,8 mies. obserwacji, uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie, ponieważ nie przeprowadzono testowania hipotez dla całkowitego przeżycia w populacji dMMR/MSI-H⁹. W dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 37,2 mies.) również zaobserwowano wydłużenie OS w grupie DOS vs PLC w populacji wnioskowanej (dojrzałość danych z zakresu OS wyniosła 40%).

Analiza w podgrupach w populacji wnioskowanej wykazała, że po 24,8 mies. wpływ DOS na redukcję ryzyka progresji był zależny od kilku predefiniowanych czynników: regionu, typu histologicznego oraz statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania (wartości HR dla podgrup oparto na niestratyfikowanym modelu regresji Coxa). Zdaniem autorów publikacji źródłowej, korzyści w zakresie przeżycia bez progresji w grupie dostarlimabu nie wydają się być spójne we wszystkich wstępnie określonych podgrupach; stąd może być konieczny wydłużony okres obserwacji, aby zaobserwować efekt leczenia w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium III i podgrupie pacjentów bez choroby na początku badania ze względu na ograniczoną wielkość próby (N w podgrupach: od 4 do 65 pacjentów) i stosunkowo krótki okres obserwacji.

Według AKL wnioskodawcy wartości p dla interakcji były nieistotne statystycznie dla każdego porównania (obliczenia własne wnioskodawcy), natomiast w publikacji źródłowej nie podano wartości p dla interakcji, zgodnie z protokołem badania RUBY analizy skuteczności w podgrupach miały charakter eksploracyjny, stąd nie sporządzono żadnych statystyk wnioskowania statystycznego (wartości p) dla podgrup.

Analiza w podgrupach dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia 22.09.2023), pochodząca z rekomendacji refundacyjnej G-BA 2024 w populacji wnioskowanej wykazała, że po 37,2 mies. wpływ DOS na redukcję ryzyka zgonu był zależny od statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania. Otrzymane wartości p dla interakcji są IS, stąd można wnioskować, że obserwowany efekt różni się pomiędzy wskazanymi podgrupami (DOS wpłynął na wydłużenie OS u pacjentów z chorobą nawrotową, natomiast u pacjentów z chorobą pierwotną w stadium III/IV nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami), jednak należy pamiętać o tym, że analiza skuteczności w podgrupach w badaniu RUBY miała charakter eksploracyjny. Zdaniem analityków AOTMiT interpretacja otrzymanych wyników jest obciążona pewną niepewnością z uwagi na niewielką liczbę pacjentów w podgrupach.

W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną w ocenie wskaźników odpowiedzi po 24,8 mies. obserwacji (zdefiniowanych jako kontrola choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, brak choroby lub progresja choroby). W ocenianym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie DOS+CAR/PAC. Odsetek pacjentek z DOR \geq 12 mies. był IS wyższy w grupie DOS w porównaniu z PLC. Odnotowano natomiast IS niższe ryzyko wdrożenia dalszego leczenia przeciwnowotworowego u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY, w tym z zastosowaniem innych immunoterapeutyków w grupie stosującej schemat DOS w porównaniu do PLC zarówno po 24,8 mies., jak i po 36,6 mies. obserwacji. Także ryzyko wystąpienia ponownej progresji we wnioskowanej populacji (progresji po zastosowaniu kolejnego schematu terapeutycznego, PFS2) było IS niższe w grupie stosującej DOS w porównaniu do grupy PLC zarówno po 24,8 mies., jak i po 36,6 mies. obserwacji.

⁹ Zgodnie z ChPL Jemperli str. 18 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf

Dane dot. czasu do wystąpienia objawów ocenianych za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 i EQ-5D VAS wskazują, że w przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej), EORTC QLQ-EN24 i EQ-5D VAS po 36,6 mies. obserwacji nie odnotowano różnic IS w ocenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych objawów, natomiast w przypadku EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej) odnotowano różnice IS na korzyść DOS w domenach funkcjonowanie w rolach życiowych i społeczne.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji dMMR/MSI-H (okres obserwacji (mediana): 24,8 mies.) wskazują na brak różnic IS odnośnie częstości wystąpienia AE ogółem / ≥ 3 . stopnia/ 3. stopnia związanych z leczeniem / prowadzących do przerwania leczenia / SAE / prowadzących do zgonu. AE prowadzące do zmiany dawkowania wystąpiły tylko w grupie badanej u 35% pacjentów. Odnotowano 3 zgony związane z AE w grupie leczonej DOS, natomiast w grupie PLC nie odnotowano zgonów.

Wśród AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentek znamienne częściej w grupie DOS w populacji dMMR/MSI-H wystąpiły wysypka, niedoczynność tarczycy i gorączka (wszystkie AE o dowolnym stopniu nasilenia). IS częściej u pacjentek leczonych DOS odnotowano także podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (dowolny stopień nasilenia). Pozostałe AE odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentek w populacji dMMR/MSI-H, takie jak suchość skóry, biegunka, nadciśnienie (wszystkie o dowolnym stopniu nasilenia / 3. lub 4. stopniu nasilenia), wysypka, niedoczynność tarczycy i gorączka (wszystkie o 3. lub 4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach pacjentek. Również w przypadku pozostałych ocenianych parametrów laboratoryjnych (obniżona hemoglobina/płytki krwi/limfocyty/neutrofile/białe krwinki/poziom sodu, podwyższona glukoza/AST/ALT - wszystkie o dowolnym stopniu nasilenia / 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz podwyższona fosfataza zasadowa o 3. lub 4. stopniu nasilenia) nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie ich zmiany we wskazanym okresie obserwacji.

W drugiej analizie okresowej (mediana: 36,6 mies.) AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentek w obu grupach z badania, znamienne częściej w grupie DOS w porównaniu z PLC występowały AE o podłożu immunologicznym, natomiast zakażenia układu moczowego występowały IS częściej w grupie PLC. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami DOS i PLC odnośnie ryzyka wystąpienia: SAE o podłożu immunologicznym, przerwania terapii z powodu AE i SAE. Poważne AE o podłożu immunologicznym wystąpiły tylko w grupie DOS u 23% pacjentów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania RUBY dla dłuższego okresu obserwacji (mediana: 36,6 mies.) wskazują na IS wyższy odsetek AE związanych z leczeniem, AE ≥ 3 . stopnia ogółem i związanych z leczeniem oraz SAE (ogółem i związanych z leczeniem) w porównaniu do grupy PLC (CAR/PAC bez DOS). W grupie badanej odnotowano także IS wyższy odsetek AE o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem a także AE prowadzących do zaprzestania leczenia DOS lub PLC. AE prowadzące do zgonu wystąpiły tylko w grupie DOS.

Poszczególne oceniane AE występujące u $\geq 30\%$ pacjentek w populacji ogólnej (zmęczenie, łysienie, nudności, neuropatia obwodowa, anemia, ból stawów, zaparcia, biegunka) / AE o 3. lub 4. stopniu nasilenia notowane u $\geq 5\%$ pacjentek w populacji ogólnej (anemia, neutropenia, obniżenie liczby neutrofilii/limfocytów/leukocytów, nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) IS częściej w grupie DOS występowała sepsa, pozostałe SAE (zatorowość płucna, gorączka, duszność, osłabienie mięśni, wymioty, anemia, astenia) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: w badaniu RUBY podgrupa pacjentek z populacji wnioskowanej wyniosła 118 chorych, ponadto brak długoterminowych danych dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa DOS, z uwagi na niedawną rejestrację leku w ocenianym wskazaniu (2023 r.).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności dostarlimabu (Jemperli) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii 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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Jemperli (dostarlimab) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR) i paklitaksellem (PAC) w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), natomiast jako komparator obrano chemioterapię z zastosowaniem paklitakselu i karboplatyny (CAR/PAC).

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w []-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentek z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności []

Model

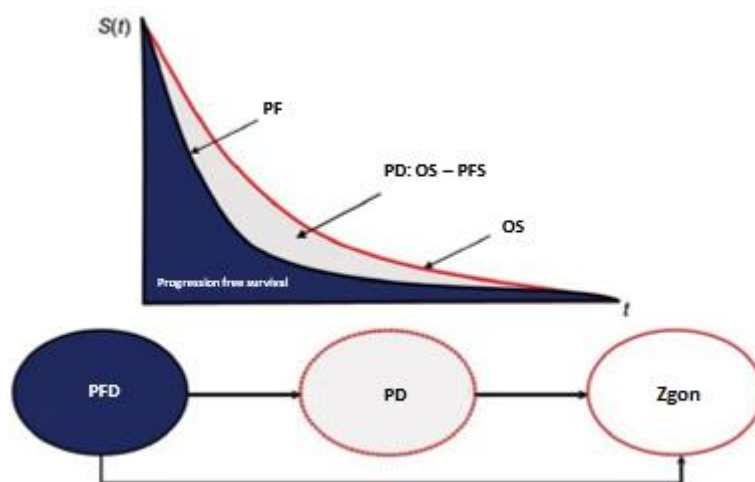
W analizie wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Jest to model typu PSM (ang. partitioned survival model) utworzony w programie MS Excel.

W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PFD),
- progresja choroby (PD),
- zgon z dowolnej przyczyny.

Ponadto w modelu uwzględniono również dane dotyczące kolejnej linii leczenia.

Długość cyklu w analizie wynosi 1 tydzień, odstępiono od zastosowania korekty połowy cyklu. Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 7. Schemat modelu wnioskodawcy – źródło: AE wnioskodawcy

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Jemperli.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów w modelu uwzględnia dane z badania RUBY. Wiek początkowy pacjentów ustalono na [] Średnią powierzchnię ciała pacjentek z populacji docelowej zaczerpnięto z badania RUBY na poziomie [] Wartość GFR równą [] wyznaczono na podstawie wzoru CKD-EPI¹⁰ przy uwzględnieniu średniego wieku i średniej powierzchni ciała z badania RUBY oraz prawidłowej wartości poziomu kreatyniny dla kobiet. W modelu przyjęto, że krzywa przeżycia całkowitego dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być wyższa niż krzywa przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczona na podstawie śmiertelności populacji ogólnej. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia kobiet za rok 2023.

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana Meiera dla PFS, OS i TTD dla dostarlimabu i komparatora przyjęto na podstawie danych z badania RUBY¹¹ (mediana obserwacji wynosiła 25,38 miesięcy, data odcięcia – 28 września 2022 r.). Na prośbę wystosowaną przez AOTMiT w piśmie OT.423.1.42.2024.4.KO wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki analizy z uwzględnieniem najnowszych dostępnych danych z badania RUBY z datą odcięcia 22.09.2023 r. (mediana okresu obserwacji 37,2 mies.). Wyniki te zaprezentowano w rozdz. 5.2.1 oraz 5.3.1 niniejszej AWA.

Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera dla DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC z badania RUBY przy użyciu siedmiu modeli parametrycznych (zgodnie z rozkładem Weibulla, Gomperta, wykładniczym, gamma, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma) oraz dodatkowo dla krzywych PFS, dwunastu modeli sklejanym. Wnioskodawca wskazuje, że podczas doboru krzywych parametrycznych kierowano się kryteriami AIC / BIC (statystyczna zgodność dopasowania), wizualną oceną poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym, a także oceną poprawności dopasowania w kontekście wykresów log-skumulowanych hazardów. Do modelowania krzywych OS dla CAR/PAC wybrano rozkład log-logistyczny. Do ekstrapolacji OS dla DOS + CAR/PAC zastosowano alternatywne podejście, wykorzystując krzywą OS dla CAR/PAC jako punkt odniesienia do ekstrapolacji krzywej OS dla DOS + CAR/PAC (został zastosowany współczynnik hazardu dla OS (HR, ang. *hazard ratio*). Natomiast rozkład sklejanym – szanse z 2 węzłami został wykorzystany do ekstrapolacji PFS dla obu ramion. Szczegółowe wartości wszystkich funkcji parametrycznych dla poszczególnych punktów końcowych i interwencji zawiera AE wnioskodawcy rozdz. 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4 i 3.2.6.

¹⁰ CKD-EPI Creatinine Equation for Glomerular Filtration Rate – metoda obliczenia szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej

¹¹ Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszej analizie uwzględniono dopasowania do krzywych dla podgrupy pacjentek z dMMR/MSI-H z badania RUBY.”

Wnioskodawca w analizie uwzględnił zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek, w którymkolwiek z rozważanych ramion badania RUBY dla populacji ITT. W poniższej tabeli zaprezentowano częstość zdarzeń niepożądanych stopnia co najmniej 3. przyjętą w analizie.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie, źródło: AE wnioskodawcy

Zdarzenie/działanie niepożądane	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
Niedokrwistość	14,94%	16,26%
Neutropenia	9,54%	9,35%
Zmniejszenie liczby neutrofilów	8,30%	13,82%
Nadciśnienie tętnicze	7,05%	3,25%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	6,64%	5,28%
Hipokaliemia	4,98%	3,66%
Zatorowość płucna	4,98%	4,88%
Zmniejszenie liczby limfocytów	5,39%	7,32%

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

W analizie uwzględniono również występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem kolejnej linii leczenia. Do wyznaczenia częstości zdarzeń niepożądanych uwzględniono rejestracyjne 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. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem kolejnej linii zastosowane w analizie ekonomicznej, źródło: AE wnioskodawcy

Zdarzenie/działanie niepożądane	DOS w monoterapii	CAR/PAC	Doksorubicyna w monoterapii	Hormonoterapia	Radioterapia
Niedokrwistość	■	4,4%	15,3%	8,5%	0,0%
Neutropenia	■	50,6%	45,0%	0,0%	0,0%
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	0,0%	10,0%	0,0%	0,0%
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	0,0%	8,0%	0,0%	0,0%
Astenia	■	8,3%	5,6%	0,0%	0,0%
Ból brzucha	■	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Źródło	Badanie GARNET, założenie modelu globalnego ¹²	Badanie CALYPSO ¹³	Badanie ZoptEC ¹⁴	Badanie PARAGON ¹⁵	Założenie (brak danych)

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

¹² Dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer Global cost-effectiveness model Technical Report (v2.0).

¹³ Gladieff L, Ferrero A, Rauglaudre GD, Brown C, Vasey P, Reinthaller A, Pujade-Lauraine E, Reed N, Lorusso D, Siena S, Helland H, Elit L, Mahner S. (2012) Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Annals of Oncology* 23(5):1185–1189.

¹⁴ AEterna Zentaris. (2018) Randomized Controlled Study Comparing AEZS-108 With Doxorubicin as Second Line Therapy for Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767155> (23.11.2021).

¹⁵ Mileskin L, Edmondson R, O'Connell RL, Sjoquist KM, Andrews J, Jyothirmayi R, Beale P, Bonaventura T, Goh J, Hall M, Clamp A, Green J, Lord R, Amant F, Alexander L, i in. (2019) Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecologic Oncology* 154(1):29–37.

Dawkowanie i udziały stosowanych substancji

Dawkowanie dostarlimabu w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Jemperli oraz projektu proponowanego programu lekowego tj.: 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. Zgodnie z proponowanym programem lekowym oraz charakterystyką produktu leczniczego terapia dostarlimabem w modelu może trwać maksymalnie 3 lata.

Dawkowanie karboplatyny i paklitakselu w schemacie DOS + CAR/PAC przyjęto na podstawie badania RUBY oraz ChPL Cabroplatin Accord ([REDACTED] CAR podawanej co 3 tygodnie przez 6 cykli oraz 175 mg/m² p.c. PAC podawanego co 3 tygodnie przez 6 cykli, całkowita dawka PAC [REDACTED]).

Założono, że część pacjentek, u których pomimo leczenia wystąpi progresja, otrzyma kolejną linię leczenia. Na podstawie danych z badania RUBY, zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto rozkład kolejnych linii leczenia po wcześniejszej terapii DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Rozkład kolejnych linii leczenia po terapii DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC, źródło: AE wnioskodawcy

Schemat w kolejnej linii leczenia	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

Dawkowanie poszczególnych schematów kolejnej linii leczenia oraz średni czas trwania terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Schematy dawkowanie leków w kolejnych liniach, źródło: AE wnioskodawcy

Schemat	Dawkowanie	Częstotliwość dawkowania	Źródło założenia	Średni czas trwania terapii (w latach)	Źródło założenia
DOS w monoterapii	500 mg przez pierwsze 4 cykle (1 cykl = 3 tygodnie), następnie 1000 mg co 6 tygodni		Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Jemperli oraz treści programu lekowego B.148	[REDACTED]	Badanie GARNET, krzywa TTD uwzględniona w analizie ekonomicznej dla preparatu Jemperli stosowanego w II linii leczenia
CAR/PAC	karboplatyna: 5 AUC i paklitaksel: 175 mg/m ² p.c.	raz na 3 tyg.	Przyjęto dawkowanie jak w I. linii leczenia	[REDACTED]	Badanie RUBY
Doksorubicyna	70 mg/m ²	raz na 3 tygodnie	ChPI oraz model globalny	0,18 (2,1 msc)	Makker 2013 ¹⁶ (przyjęto medianę PFS dla pacjentów leczonych doksorubicyną po nawrocie)
Goserelina	3,6 mg	raz na 4 tyg.	ChPL	0,27 (3,2 msc)	Mileshkin 2019 ¹⁵ (przyjęto jak medianę PFS po leczeniu anastrozolem)
Octan megestrolu	240 mg	raz na dobę	Wytyczne BGCS ¹⁷ , Wytyczne ESGO/ESTRO/ESP ¹⁸ (Przyjęto wartość		

¹⁶ Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian CA. (2013) Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. Int J Gynecol Cancer 23(5):929–934.

¹⁷ Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie A. (2021) British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. Dostęp: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/British-Gynaecological-Cancer-Society-v13-for-website-with-figure1.pdf>

¹⁸ Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, i in. (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecologic Cancer 31(1):.

			średnią z zakresu 160-320 mg)		
Tamoksyfen	30 mg	raz na dobę	Wytyczne BGCS, ChPI (Przyjęto wartość średnią z zakresu 20-40 mg)		

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty leków

- dostarlimab

Proponowaną cenę zbytu netto leku Jemperli wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej. Wnioskodawca zaproponował RSS, [REDACTED].

Tabela 37. Wnioskowana cena leku Jemperli

Produkt	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Jemperli, 500 mg (10 ml)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

- karboplatyna + paklitaksel

Skójzarzenie karboplatyny i paklitakselu obrane jako komparator, oraz jako składowa schematu DOS + CAR + PAC, refundowane jest w ramach katalogu chemioterapii. Ceny jednostkowe tych leków wyznaczono na podstawie danych dotyczących realnego kosztu paklitakselu oraz karboplatyny w maju 2024 r. z serwisu IkarPro zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań). Przyjęty koszt karboplatyny i paklitakselu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Koszt karboplatyny i paklitakselu przyjęty w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg [PLN]	Źródło
Paklitaksel	0,32	IkarPro
Karboplatyna	0,21	IkarPro

Do kosztów stosowania paklitakselu doliczono również koszty premedykacji, tj.: koszt deksametazonu w dawce 20 mg (koszt opakowania wyznaczono jako średni limit finansowania dostępnych leków na wykazie chemioterapii).

Koszty podania leków

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z ChPL Jemperli, lek podawany jest w formie dożylniej przez 30 minut z zastosowaniem pompy infuzyjnej, wycenę podania leku Jemperli określono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* na poziomie 861,49 PLN (kod 5.08.07.0000003). Koszty podania leków stosowanych w ramach chemioterapii, tj.: składowych schematu DOS+CAR+PAC i komparatora CAR+PAC określono na podstawie świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części*

A katalogu leków (kod 5.08.05.0000175) na poziomie 690,22 PLN. Uwzględniając dawkowanie CAR+PAC wnioskodawca oszacował średni koszt podania leków na 21-dniowy cykl na poziomie 690,22 PLN.

Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H

Wskazanie wnioskowane leku Jemperli obejmuje pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, z tego względu wnioskodawca uwzględnił koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H naliczany jednorazowo u 100% pacjentek. Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskoscjonalistyczne na podstawie świadczenia *Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* (kod 5.53.01.0005002). Łączny koszt badania w kierunku dMMR/MSI-H zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ oraz kosztem hospitalizacji wyniesie 3 868,11 PLN. Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H naliczany jest wszystkim pacjentkom leczonym dostarlimabem w skojarzeniu z CAR/PAC i pacjentkom leczonych schematem CAR/PAC .

Koszty monitorowania terapii

Koszty monitorowania leczenia dostarlimabem przyjęto jak koszt monitorowania dla programu lekowego B.148 Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54) z uwagi na zbieżną częstotliwość badań obu programów lekowych. Wyjątek stanowi częstotliwość wykonywania badań laboratoryjnych w ramach monitorowania bezpieczeństwa. W ramach aktualnego programu lekowego badania laboratoryjne wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 mies., natomiast w zapisach proponowanego programu lekowego badania laboratoryjne wykonuje się przed każdym podaniem dostarlimabu przez cały okres trwania leczenia.

Na podstawie kosztów jednostkowych badań laboratoryjnych oraz badań obrazowych wyznaczono roczny koszt tych badań wynikający z zarządzenia Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Nr 57/2023/DSOZ) oraz przy uwzględnieniu częstości ich wykonywania według zapisów obu wersji programów lekowych.

Koszt monitorowania leczenia CAR/PAC przyjęto na podstawie świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii zgodnie z zarządzeniem 10/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Koszt monitorowania stanu pacjentki, u której nie wystąpiła progresja choroby oraz która aktualnie nie otrzymuje żadnego aktywnego leczenia określono na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ ws. określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Przyjęto koszt na podstawie wyceny świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu – świadczenia w zakresie onkologii.

W analizie uwzględniono również monitorowanie stanu zdrowia pacjentek, u których wystąpiła progresja choroby. Założono, że koszt monitorowania tych pacjentek jest taki sam, jak koszt monitorowania CAR/PAC tj.: koszt przyjęto na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – okresowa ocena skuteczności chemioterapii oraz przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące. Założono również, że część pacjentek, u których wystąpiła progresja w kolejnej linii stosuje dostarlimab w monoterapii. Koszty monitorowania leczenia dostarlimabem w monoterapii naliczono u pacjentek w ramieniu komparatora na podstawie aktualnej wyceny świadczenia Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii oraz Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL Prezesa NFZ.

Szczegółowe informacje w zakresie przyjętych kosztów monitorowania zawiera poniższa tabela.

Tabela 39. Koszty monitorowania przyjęte w analizie podstawowej, źródło: AE wnioskodawcy

Kategoria	Koszt monitorowania [PLN]	
	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
Koszt monitorowania terapii / cykl (7 dni)	1 rok: 124,91 2 i kolejny rok terapii: 70,85	55,03
Koszt monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia / cykl (7 dni)	17,93	
Koszt monitorowania po progresji choroby / cykl (7 dni)	55,03*	

Kategoria	Koszt monitorowania [PLN]	
	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
Całkowite dodatkowe koszty monitorowania związane z kolejną linią leczenia	■	■

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

*za AE wnioskodawcy: „ramach powyższego kosztu zawiera się w szczególności monitorowanie terapii chemioterapią stosowaną w kolejnej linii leczenia, dlatego w analizie nie doliczono dodatkowego kosztu monitorowania terapii dla schematów CAR/PAC oraz doksorubicyna.”

Koszty kolejnej linii leczenia (koszty leków i ich podania)

Koszty dostarlimabu, paklitakselu i karboplatyny w kolejnych liniach leczenia są tożsame z danymi przyjętymi w: Tabela 37. Wnioskowana cena leku Jemperli oraz Tabela 38. Koszt karboplatyny i paklitakselu przyjęty w analizie.

Koszt doksorubicyny oszacowano na podstawie realnych cen opakowań doksorubicyny w maju 2024 r. z serwisu IkarPro. Koszt podania doksorubicyny określono na podstawie świadczenia Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (kod 5.08.05.0000175).

Na podstawie liczby rozliczonych świadczeń w 2023 r. zgodnie ze Statystykami NFZ wyznaczono średni koszt pełnego cyklu radioterapii wynoszący 20 203,40 PLN.

Średni koszt dobowy hormonoterapii (goserelina, octan megestrolu oraz tamoksifen) określono na podstawie danych sprzedażowych NFZ oraz dawkowania na podstawie ChPL (w obliczeniach przyjęto jednakowe udziały każdej z substancji). Na podstawie publikacji Mileskin 2019 przyjęto średni czas trwania hormonoterapii wynoszący 3,2 mies.

Średni całkowity koszt leczenia kolejnych linii poszczególnymi schematami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Koszty kolejnej linii leczenia przyjęte w modelu, źródło: AE wnioskodawcy

Schemat	Długość cyklu	Koszt leków na cykl [PLN]	Koszt podania na cykl [PLN]	Czas trwania terapii	Średni całkowity koszt terapii [PLN]	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	Dodatkowe koszty monitorowania [PLN]
Dostarlimab w monoterapii	Pierwsze 4 cykle: 3 tygodnie, Kolejne: 6 tygodni	■	861	■	■	1 904	2 061
Karboplatyna + paklitaksel	3 tygodnie	218	690	■	■	4 692	-
Doksorubicyna w monoterapii	3 tygodnie	75	690,22	2,1 msc.	2 328	7 230	-
Radioterapia	-	-	-	-	20 203	-	-
Hormonoterapia	1 dzień	3,63	-	3,2 msc.	353	984	-

Wyznaczono średni koszt terapii kolejnej linii w zależności od leczenia I. linii tj.: CAR/PAC i DOS + CAR/PAC uwzględniając częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii oraz koszty poszczególnych terapii. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 41. Średni koszt terapii kolejnej linii

Leczenie w I. linii	Średni koszt kolejnej linii [PLN]
DOS + CAR/PAC	■
CAR/PAC	■

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca na podstawie statystyk JGP (za rok 2023), publikacji Ługowska 2012 oraz Informatora o zawartych umowach NFZ za rok 2024 oszacował koszt leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Kolejno uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych otrzymując średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu dostarlimabu na poziomie 6 068 PLN, a w ramieniu komparatora na poziomie 6 240 PLN. Szczegółowe dane o kosztach leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zawiera AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.6.

Koszty opieki terminalnej

Wnioskodawca w modelu uwzględnił jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej na ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi miesiąc. Oszacowania przeprowadzono w oparciu o dane NFZ (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ). Zgodnie z nimi średni koszt opieki terminalnej wyniesie 15 861,05 PLN. Szczegóły przeprowadzonych oszacowań zawiera AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.7.

Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania RUBY, w którym oceniono jakość życia pacjentek z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L z uwzględnieniem polskich norm użyteczności, określające jakość życia pacjentek w zależności od wystąpienia progresji choroby. Analizę użyteczności stanów zdrowia w badaniu RUBY przeprowadzono dla populacji ITT oraz dla populacji dMMR/MSI-H. W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące użyteczności przedstawione dla populacji ITT.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 42. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)
Brak progresji choroby (PFS)	
Po progresji choroby (PD)	

SE – błąd standardowy

Dodatkowo wnioskodawca w modelu zastosował korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjentki z uwagi na rosnącą z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjentki w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku [redacted]. W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności dla kobiety z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla kobiety z populacji ogólnej w wieku [redacted]. Współczynnik korygujący został oszacowany na podstawie wartości z publikacji Golicki 2021.

Ponadto w modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane zaczerpnięto z opublikowanych publikacji w innych nowotworach ginekologicznych. Szczegółowe wartości spadków użyteczności dla danych zdarzeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu, źródło: AE wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Niedokrwistość	-0,119	Swinburn 2010 ¹⁹
Neutropenia	-0,090	Nafees 2008 ²⁰
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,000	Założono, że nie ma wpływu na użyteczność (NICE TA779 ²¹)
Nadciśnienie tętnicze	-0,020	NICE TA673 ²²
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,000	Założono, że nie ma wpływu na użyteczność (NICE TA779)

¹⁹ Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. (2010) Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26(5):1091–1096.

²⁰ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.

²¹ Overview | Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779>

²² Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta528>

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Hipokaliemia	-0,074	NICE TA411 ²³
Zatorowość płucna	-0,320	NICE TA411
Zmniejszona liczba limfocytów	0,000	Założono jak dla zmniejszonej liczby neutrofilii

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitaksellem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted] natomiast w wariancie bez RSS 135 548 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności²⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC	DOS + CAR/PAC	CAR/PAC
	[redacted]		bez RSS	
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	813 520	162 138
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		651 382	
Efekt [QALY]	8,63	3,83	8,63	3,83
Efekt inkrementalny [QALY]	4,81		4,81	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		135 548	

CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej oparte na danych z badania RUBY, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, dla dłuższego okresu obserwacji tj.: 37,2 mies. z datą odcięcia 22.09.2023 r.

Wyniki analizy po uwzględnieniu najnowszych danych klinicznych są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Oszacowana wartość QALY w dożywnym horyzoncie czasowym wynosi: 7,93 QALY dla DOS + CAR/PAC oraz 3,28 QALY dla CAR/PAC. Oszacowana wartość inkrementalna QALY wyniosła 4,66 QALY. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitaksellem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted] natomiast w wariancie bez RSS 139 698 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

²³ Overview | Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411>

²⁴ 190 380 zł/QALY

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- horyzont czasowy – 10 lat;
- dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych;
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego:
 - CAR/PAC: log-normalny + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji;
 - CAR/PAC: wykładniczy + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji;
 - DOS + CAR/PAC: log-logistyczny + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji (modelowanie niezależne);
 - ekstrapolacja w pełni parametryczna – bez wykorzystania krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji;
 - DOS + CAR/PAC: na podstawie OS CAR/PAC skorygowanego przez HR () – dolny kraniec przedziału ufności) + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji;
 - DOS + CAR/PAC: na podstawie OS CAR/PAC skorygowanego przez HR () – górny kraniec przedziału ufności) + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji;
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC:
 - sklepany z 3 węzłami – rozkład szans;
 - sklepany z 3 węzłami – normalny;
 - sklepany z 2 węzłami – normalny;
 - sklepany z 2 węzłami – rozkład szans + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji;
- zestaw danych PFS według oceny niezależnej komisji BICR (ang. blinded independent central review);
- sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC:
 - rozkład Gomperta + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji + zastąpienie krzywej TTD wskaźnikami ukończenia cyklu;
 - rozkład Weibulla + ekstrapolacja w pełni parametryczna + zastąpienie krzywej TTD wskaźnikami ukończenia cyklu;
 - rozkład Weibulla + wykorzystanie krzywej Kaplana-Meiera przez cały okres obserwacji + brak zastępowania krzywej TTD wskaźnikami ukończenia cyklu;
- uwzględnienie zanikania efektu terapeutycznego DOS dla OS i PFS;
- rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia:
 - na podstawie badania UK RWE;
 - 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;
 - 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 – 4 418,70 PLN;

- koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H w ramieniu komparatora naliczany jedynie u pacjentek wymagających zastosowania II linii leczenia;
- skorygowany koszt monitorowania – uwzględnienie zapisów uzgodnionego programu lekowego (koszty monitorowania DOS w II linii będą takie jak przyjęte w analizie koszty monitorowania DOS + CAR/PAC w I. linii leczenia);
- większa częstotliwość wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia – raz na dwa miesiące.

Największy wpływ na wyniki analizy [redacted] mają parametry zakładające:

- skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat – [redacted] względem analizy podstawowej;
- przyjęcie, że rozkład kolejnych linii po terapii CAR/PAC jest taki sam, jak po terapii DOS + CAR/PAC – [redacted] względem analizy podstawowej;
- założenie, że po wystąpieniu progresji po terapii CAR/PAC 100% pacjentek leczonych kolejną linią dostanie monoterapię dostarlimabem – [redacted] względem analizy podstawowej.

Z kolei największy wpływ na wyniki analizy (w wariancie bez RSS) mają parametry zakładające:

- [redacted] horyzontu czasowego do 10 lat – [redacted]
- uwzględnienie OS CAR/PAC skorygowany przez HR ([redacted] – górny kraniec przedziału ufności) – [redacted] względem analizy podstawowej;
- przyjęcie dyskontowania na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych – [redacted] względem analizy podstawowej.

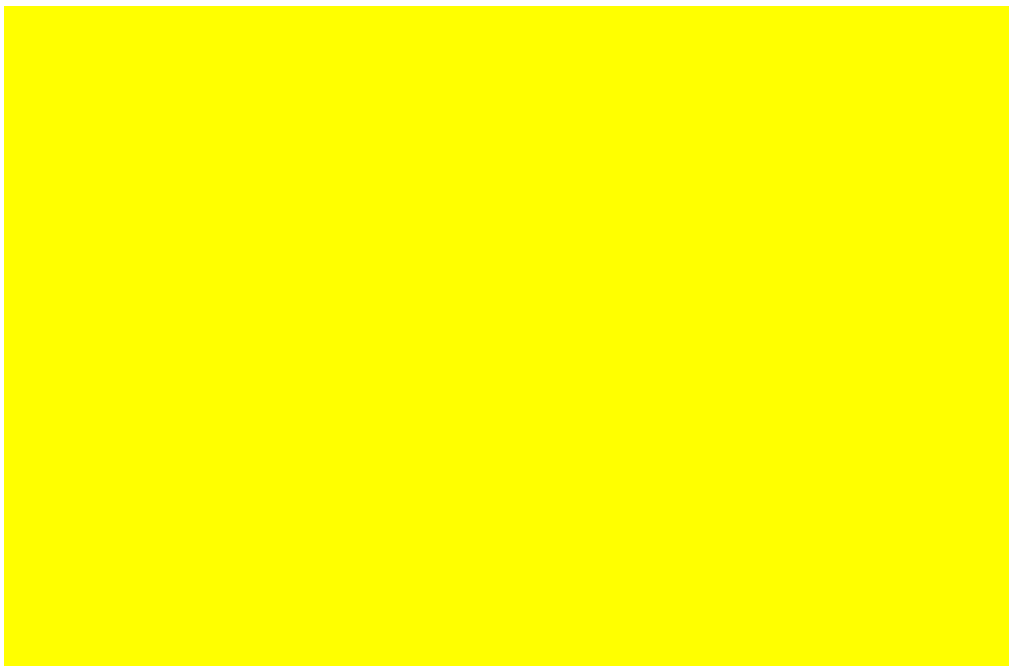
Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 6.2 i 6.3 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[redacted] Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 8. Scatter plot (wariant z uwzględnieniem RSS), AE wnioskodawcy



Rysunek 9. Krzywa akceptowalności (wariant z uwzględnieniem RSS), AE wnioskodawcy



Rysunek 10. Scatter plot (wariant bez uwzględnienia RSS), AE wnioskodawcy



Rysunek 11. Krzywa akceptowalności (wariant bez uwzględnienia RSS), AE wnioskodawcy

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest terapia paklitakselem i karboplatyną. Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach analizy klinicznej przedłożono wyniki badania RUBY, randomizowanej próby klinicznej, porównującej terapię dostarlimabem (w schemacie z paklitakselem i karboplatyną) z chemioterapią standardową (schemat paklitaksel i karboplatyna). W ramach badania RUBY wykazano IS wyższość interwencji nad komparatorem w zakresie PFS - I rzędowy punkt końcowy w badaniu RUBY.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął dożywotni [] horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano również 10-letni horyzont czasowy. Przyjęcie [] horyzontu czasowego wiązało się ze [] względem analizy podstawowej. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala na ujęcie wszystkich różnic

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Jednakże należy zaznaczyć, iż dane kliniczne pochodzą z badania o medianie okresu obserwacji wynoszącej 25,38 miesiący (analiza podstawowa) oraz 37,2 miesiący (analiza dodatkowa), w związku z powyższym konieczna jest ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy okres, co związane jest z niepewnością. Niepewności dotyczące długoterminowego przeżycia całkowitego i konieczności ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badania zaznaczyła również kanadyjska agencja CADTH.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Pierwotny przegląd systematyczny przeprowadzono 10 listopada 2021 r. Przeprowadzono aktualizację przeglądu w dniu 22 lutego 2023 r.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uzasadniono wybór zestawu użyteczności. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości uwzględniając warianty alternatywnych wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozd. 9 AE):

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca przyjął założenie o braku zanikania efektu terapeutycznego. Wydaje się, że pewne korzyści po zakończeniu zastosowania immunoterapii zostaną utrzymane, niemniej skala ww. efektu jest nieznana. Nie jest również pewne czy utrzymanie efektu leczenia w czasie będzie miało miejsce w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji. Wnioskodawca przeprowadził oszacowania w wariancie analizy wrażliwości z uwzględnieniem efektu zanikania, [redacted] w porównaniu do wyniku ICUR wariantu podstawowego. Wątpliwości w zakresie zjawiska zanikania efektu terapeutycznego wyraziła również agencja NICE w rekomendacji z 2024 r. Komitet NICE zaznaczył, że badanie RUBY nie dostarcza wystarczających dowodów dot. utrzymywania się i/lub zanikania efektu leczenia dostarlimabem. Komitet zaznaczył również, że w przyszłości oczekuje się przedstawienia dowodów naukowych w tym zakresie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozd. 9 AE):

- Charakterystykę pacjentek zaczerpnięto z badania RUBY. Charakterystyka polskich pacjentek z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.

- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badania RUBY. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. W szczególności ze względu na niewielką liczbę zgonów w ramieniu DOS + CAR/PAC w badaniu RUBY w momencie odcięcia, długoterminowe ekstrapolacje OS dla DOS + CAR/PAC za pomocą niezależnych krzywych parametrycznych uznano za zbyt optymistyczne i nieodpowiednie. Zatem w analizie podstawowej zastosowano alternatywne podejście, wykorzystując krzywą OS dla CAR/PAC jako punkt odniesienia do ekstrapolacji krzywej OS dla DOS + CAR/PAC oraz współczynnik HR wyznaczony na podstawie badania RUBY. Zastosowanie takiego podejścia można uznać za konserwatywne w porównaniu z zastosowaniem niezależnych ekstrapolacji opartych na niewielkiej liczbie zdarzeń.

Komentarz analityków Agencji:

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej oparte na danych z badania RUBY, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, dla dłuższego okresu obserwacji tj.: 37,2 mies. z datą odcięcia 22.09.2023 r.

Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera dla DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC z badania RUBY przy użyciu siedmiu modeli parametrycznych. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych z badania RUBY dokonano na podstawie kryteriów AIC / BIC, podobnie jak przy wyborze krzywych dla danych z krótszego okresu obserwacji dla analizy podstawowej. Do modelowania krzywych OS dla ramienia CAR/PAC wykorzystano rozkład log-logistyczny. Dla ramienia DOR+CAR/PAC zgodnie z analizą podstawową zastosowano podejście polegające na wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji, a następnie krzywej modelowanej, tak aby zwiększyć dokładność szacunków²⁵. Analizę przeprowadzono zgodnie z założeniami analizy podstawowej, tj.: w dożywotnim () horyzoncie czasowym z uwzględnieniem kosztów i kluczowych założeń opisanych w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Wyniki analizy po uwzględnieniu najnowszych danych klinicznych są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitaksemem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest Oszacowana wartość parametru ICUR natomiast w wariancie bez RSS 139 698 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

- Udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o dane uzyskane z badania RUBY. Przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.

Komentarz analityków Agencji:

Przyjęcie alternatywnych wartości udziałów leków w kolejnych liniach leczenia wiąże wartości parametru ICUR dla scenariusza zakładającego, że rozkład kolejnych linii po terapii CAR/PAC jest taki sam, jak po terapii DOS + CAR/PAC oraz dla scenariusza zakładającego, że po wystąpieniu progresji po terapii CAR/PAC 100% pacjentek leczonych kolejną linią dostanie monoterapię dostarlimabem

- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane jednorazowo pacjentkom, u których wystąpi progresja. W przypadku terapii DOS w monoterapii średni koszt naliczono na podstawie krzywej TTD z badania GARNET oraz przy uwzględnieniu odpowiedniego dyskontowania, co zwiększyło dokładność wyliczeń w tym zakresie oraz pozwoliło na uzyskanie wartości odpowiadającym kosztom terapii z uwzględnieniem wypadania pacjentów z terapii w czasie. Równocześnie średnie koszty pozostałych schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia określone zostały jedynie na podstawie średnich czasów terapii, bez uwzględniania rozłożenia tych terapii w czasie. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku. Biorąc jednak pod uwagę krótki czas leczenia tymi schematami, podejście takie nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analizę użyteczności stanów zdrowia w badaniu RUBY przeprowadzono dla populacji ITT oraz dla populacji dMMR/MSI-H. W analizie podstawowej uwzględniono dane dla populacji szerszej niż wnioskowana, tj.: dla populacji ITT. W ramach analizy wrażliwości testowano zestaw użyteczności stanów

²⁵ W ramach publikacji Powell 2024 nie raportowano jednak nowszych danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS) czy czasu trwania terapii (TTD).

zdrowia dla populacji docelowej tj.: pacjentek dMMR/MSI-H.

- Zgodnie z konstrukcją globalnego modelu, w obliczeniach nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi w kolejnej linii leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego uwzględniono spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi w kolejnej linii leczenia.
- W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem dla populacji ogólnej (ITT), a nie dla populacji docelowej tj.: z obecnością mutacji dMMR/MSI-H.
- W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uwzględnił prośbę analityków o aktualizację analiz o zapisy wnioskowanego programu lekowego dotyczące częstotliwości monitorowania terapii. W ramach aktualnego programu lekowego badania laboratoryjne wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 mies., natomiast w zapisach proponowanego programu lekowego badania laboratoryjne wykonuje się przed każdym podaniem dostarlimabu przez cały okres trwania leczenia. W ramach analizy wrażliwości analizowano scenariusz, w którym założono, że koszty monitorowania DOS w II linii będą takie jak przyjęte w analizie koszty monitorowania DOS + CAR/PAC w I. linii leczenia.
- Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. refundacją w ramach programu lekowego B.148 został objęty pembrolizumab. Wskazanie refundacyjne dla pembrolizumabu obejmuje leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium. Zgodnie z zapisami programu lekowego „W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.” Tym samym zastosowanie dostarlimabu w I. linii leczenia wyklucza zastosowanie pembrolizumabu w kolejnej linii. Biorąc pod uwagę powyższe, pembrolizumab nie stanowi komparatora dla dostarlimabu w niniejszej analizie tj.: w I. linii leczenia systemowego. W przypadku populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego pembrolizumab w II. linii leczenia może być zastosowany tylko u pacjentek leczonych chemioterapią karboplatiną i paklitaksemem (CAR/PAC) w I. linii.
- Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia wyników analizy wrażliwości (AW) oraz danych wejściowych do AW.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono również kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wnioskodawca wskazał, że wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na porównanie wyników przeprowadzonego modelowania z danymi empirycznymi w rozważanej populacji pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H w I. linii leczenia. Wnioskodawca w celu oceny zgodności wyników modelowania z dowodami empirycznymi przeprowadził porównanie badania RUBY z krzywymi uzyskanymi w badaniu GARNET. Zdaniem wnioskodawcy przeprowadzona walidacja wskazuje na dobre odzwierciedlenie przeżycia pacjentek z populacji docelowej. Szczegółowa ocena walidacji zewnętrznej znajduje się w rozdz. 7.3 AE wnioskodawcy.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca celem dokonania walidacji konwergencji modelu porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania: You 2023, Kim 2023, PBAC 2023, NICE 2024, Huo 2024, Zhu 2024, Benjamin 2024, SMC 2024 oraz CADTH 2024.

W raporcie NICE 2024 przedstawiono wyniki analizy opłacalności kosztowej wynikającej ze stosowania terapii DOS+CAR/PAC w miejsce CAR/PAC w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyznaczona inkrementalna wartość QALY wyniosła 4,26.

W analizie CADTH 2024 porównano terapię DOS+CAR/PAC z terapią CAR/PAC u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Jako technikę analityczną obrano technikę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (37 lat). Wartość parametru ICUR wyniosła 52 296 USD/QALY (150 408,52 PLN/QALY²⁶), a inkrementalne QALY 5,45.

W ramach analizy ekonomicznej dla SMC 2024 porównano terapię DOS+ chemioterapia zawierająca platynę (PCC, ang. platinum-containing chemotherapy) vs chemioterapia na bazie platyny w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyznaczona inkrementalna wartość QALY wyniosła 4,18.

W analizie Huo 2024 porównano terapię DOS+CAR/PAC z terapią CAR/PAC u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyznaczona inkrementalna wartość ICUR wyniosła 60 349,30 USD/QALY, natomiast inkrementalna wartość QALY 5,48.

W analizie Zhu 2024 porównano terapię DOS+CAR/PAC z terapią pembrolizumabem + CAR/PAC oraz chemioterapią CAR/PAC. Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. Wyznaczona inkrementalna wartość ICUR dla porównania PEM+CAR/PAC vs CAR/PAC wyniosła 266 423 USD/QALY (1 033 508,10 PLN/QALY), dla porównania DOS+CAR/PAC vs CAR/PAC 135 165 USD/QALY (524 332,06 PLN/QALY²⁷) natomiast dla porównania DOS+CAR/PAC vs PEM+CAR/PAC 7 866 USD/QALY (30 489,40 PLN/QALY).

W raporcie PBAC 2023 przedstawiono wyniki analizy opłacalności kosztowej wynikającej ze stosowania terapii DOS+CAR/PAC w miejsce CAR/PAC w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium z dMMR, z niskim potencjałem wyleczenia za pomocą radioterapii i/lub zabiegu chirurgicznego. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wyznaczona inkrementalna wartość QALY wyniosła 1,2116.

W ramach analizy You 2023 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Porównywano terapię dostarlimabem w skojarzeniu z CAR/PAC z terapią placebo w skojarzeniu z CAR/PAC w populacji dorosłych kobiet z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, nie poddającym się leczeniu. Analizę przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. Wartość inkrementalna QALY wyniosła 4,16.

W publikacji Kim 2023 przedstawiono porównanie terapii schematem pembrolizumabu (PEM) w skojarzeniu z CAR/PAC z terapią dostarlimabem w skojarzeniu z CAR/PAC oraz z terapią CAR/PAC. Populację docelową stanowiły pacjentki z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wartość inkrementalna QALY wyniosła 0,27.

W publikacji Benjamin 2024 populację docelową stanowiły dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR lub MSI-H, dla których zaprezentowano dane dotyczące terapii dostarlimabem w skojarzeniu z CAR/PAC oraz terapii CAR/PAC. W obliczeniach analizy wykorzystano medianę PFS i OS z badania RUBY, nie przeprowadzono jednak ekstrapolacji danych. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków, nie uwzględniono innych kategorii kosztowych, nie przedstawiono informacji dot. horyzontu czasowego, w którym przeprowadzono analizę. W analizie przedstawiono wyniki wyrażone jako evLYG (Equal Value of Life Years Gained), tj. standaryzowaną miarę użyteczności według U.S. Institute for Clinical and Economic Review.

Wnioskodawca wskazuje na różnice między odnalezionymi analizami ekonomicznymi i niniejszą analizą. Przede wszystkim podkreśla różnice w horyzoncie czasowym przeprowadzonych analiz – jedynie analiza NICE i CADTH została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca podkreśla również różnice w sposobie modelowania oraz wykorzystanych danych (analiza SMC, Benjamin 2024). Ponadto wyniki w analizach You 2023 i Kim 2023 przeprowadzono za pomocą modeli Markowa i oparto na opublikowanych zagregowanych danych dot. przeżycia pacjentek z badań klinicznych, podczas gdy wykorzystywany w niniejszej analizie model globalny bazuje na surowych danych pacjenckich z badania RUBY.

Szczegółowe zestawienie danych z odnalezionych analiz ekonomicznych zawarto rozdz. 7.2 oraz aneksie A.2 AE wnioskodawcy.

²⁶ Na podstawie kursu walut z dn. 03.10.2024 r. (<https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>), 1 CAD – 2,8761 PLN

²⁷ Na podstawie kursu walut z dn. 03.10.2024 r. (<https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>), 1 USD – 3,8792 PLN

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia wyników analizy wrażliwości (AW) oraz danych wejściowych do AW. Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy podstawowej. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności dostarlimabu (Jemperli) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitakselem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 135 548 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Jako ograniczenie analizy wskazać można przyjęty przez wnioskodawcę [redacted] horyzont czasowy. Przyjęcie tak [redacted] horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji, a biorąc pod uwagę niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących dostarlimab w badaniu klinicznym oraz wiek pacjentek wchodzących do modelu, powyższe założenie związane jest z niepewnością.

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej oparte na danych z badania RUBY, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, dla dłuższego okresu obserwacji tj.: 37,2 mies. z datą odcięcia 22.09.2023 r. Wyniki analizy po uwzględnieniu najnowszych danych klinicznych są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitakselem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 139 698 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. od dnia 1 października 2024 r. w ramach PL B.148 w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium refundowany jest pembrolizumab. Zgodnie z zapisami programu lekowego „W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.” Biorąc pod uwagę powyższe, pembrolizumab nie stanowi komparatora dla dostarlimabu w niniejszej analizie. Jednakże w celach poglądowych zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników analizy ekonomicznej dla leku Keytruda (AWA Keytruda nr: OT.423.1.32.2024, BIP AOTMiT: 74/2024²⁸), w której przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zastosowanie pembrolizumabu porównano z dostarlimabem – technologią aktualnie refundowaną w II. linii leczenia raka endometrium w ramach PL. B.148. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [redacted] w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Bez uwzględnienia RSS dwuletni koszt leczenia wyniósł 545,8 tys. PLN w przypadku pembrolizumabu

²⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8495-74-2024-zlc?highlight=WyJrZXl0cnVkYSJd>

i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu. W ramach obliczeń własnych w AWA Keytruda analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z wykorzystaniem obowiązującego RSS dla leku Jemperli. Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [REDACTED] w przypadku pembrolizumabu i [REDACTED] w przypadku dostarlimabu. Jednocześnie należy zauważyć, iż powyższe oszacowania [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego 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.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Wnioskodawca wskazuje, że 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.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025-2026).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Jemperli nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu (I linia leczenia raka endometrium). Wszystkie pacjentki stosują schemat CAR/PAC.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Jemperli (w skojarzeniu z CAR/PAC) ze środków publicznych w ramach zaktualizowanego programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Warianty analizy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano m.in. zmienność parametrów populacyjnych oraz kosztowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową (uwzględniającą zapisy programu lekowego) stanowią dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:

- po leczeniu operacyjnym z chorobą w stopniu III-IV z chorobą resztkową, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego z chorobą 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.

Do oszacowania liczby pacjentów wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), Map Potrzeb Zdrowotnych, Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), badań epidemiologicznych (Więckowska 2015, Stachowicz 2021, Ozgul 2018, Gottwald 2010, Michalak 2020, Lorenzi 2020) oraz [REDACTED].

W pierwszym etapie, liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium wyznaczono na podstawie danych NFZ z lat 2015-2022 dotyczących świadczeń zareportowanych po raz pierwszy u pacjentek z kodem rozpoznania głównego ICD-10 C54.

W ramach prognozy liczby pacjentek na lata 2023-2026 przyjęto stały przyrost zachorowań (78 nowych zachorowań rocznie), który wyznaczono na podstawie regresji liniowej danych za lata 2017-2019 (nie uwzględniono lat 2020-2022 w celu wykluczenia widocznego efektu pandemii COVID-19). Do liczby chorych raportowanych w roku 2022 dodano oszacowaną liczbę nowych zachorowań uzyskując prognozę na rok 2023.

W analizie wrażliwości, liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium wyznaczono na podstawie danych KRN z poprawką z publikacji Więckowska 2015 uwzględniającą możliwość niekompletnego raportowania w KRN.

Następnie wyznaczono liczbę pacjentek w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy, tj. liczbę pacjentek w stadium FIGO III-IV oraz we wcześniejszych stadiach tj. FIGO I-II.

W ramach analizy podstawowej, na podstawie [REDACTED] odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II określono na [REDACTED] oraz na [REDACTED] w stopniu zaawansowania FIGO III-IV. W analizie wrażliwości uwzględniono odsetki pozyskane z danych literaturowych (Więckowska 2015, Stachowicz 2021).

W odniesieniu do pacjentek zdiagnozowanych w stopniu zaawansowania FIGO I-II, kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu spełniają pacjentki, u których stwierdzono nawrót choroby po pierwotnym leczeniu raka endometrium (leczenie operacyjne z radioterapią lub bez). Odsetek nawrotów w analizie podstawowej przyjęto na poziomie [REDACTED]. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne odsetki nawrotów na podstawie odnalezionych danych literaturowych (Ozgul 2018, Gottwald 2010, Michalak 2020).

Ze względu na brak danych dotyczących poziomu testowania pacjentek w kierunku dMMR/MSI-H, odsetki testowania w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto takie same jak w przypadku poziomu testowania w raku jajnika. Obecnie dla pacjentek z rakiem jajnika dostępne są terapie inhibitorami PARP w programie lekowym B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”. Leczenie jest dostępne dla pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genach BRCA1/2 i/lub z niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jajnika. Na podstawie danych KRN dot. liczebności populacji chorych na raka jajnika oraz danych dot. raka jajnika z raportu „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów”, w którym sprawozdano dane NFZ o liczbie badań molekularnych wykonywanych u pacjentów z różnymi nowotworami, wyznaczono częstość wykonywania takich badań w latach 2017-2022. Oszacowane na tej podstawie odsetki badań molekularnych wykonanych w 2020 i 2021 roku przyjęto w ramach niniejszej analizy podstawowej tj. 56,2% oraz 69,1% (I i II rok refundacji dostarlimabu). W analizie wrażliwości uwzględniono wartości z analizy podstawowej odpowiednio pomniejszone i powiększone o 10 punktów procentowych.

Powyższy poziom testowania dMMR/MSI-H został zastosowany zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym, uwzględniając założenie, 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 celu zbadania wpływu niepewności powyższego założenia, analizę wpływu na budżet uzupełniono o scenariusz analizy wrażliwości, w ramach którego koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym analizy naliczono jedynie u pacjentek wymagających II linii leczenia ([REDACTED] spośród pacjentek rozpoczynających I linię CAR/PAC – odsetek wyznaczony na podstawie modelu ekonomicznego dla

ramienia CAR/PAC), co odpowiada niższemu odsetkowi testowania dMMR/MSI-H niż założono do szacowania liczebności populacji docelowej.

Odsetek pacjentek, u których stwierdzono dMMR/MSI-H oszacowano na podstawie przeglądu systematycznego Lorenzi 2020, w którym raportowano dane epidemiologiczne dot. MSI-H i dMMR w guzach litych, w tym średnie odsetki pacjentek z rakiem endometrium z dMMR oraz MSI-H. W analizie podstawowej wykorzystano wyższy odsetek z zestawienia (26%), w ramach analizy wrażliwości krańcowe wartości przedziału ufności.

Etapy oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Etap oszacowań		Liczebność/odsetek		Źródło
		I rok (2025)	II rok (2026)	
A	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	9 472	9 549	Dane NFZ
B	Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II			
C	Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO III-IV			
D	Liczba pacjentek zdiagnozowana w stopniu zaawansowania FIGO I-II			$D=A*B$
E	Odsetek pacjentek z nawrotem choroby			
F	Liczba pacjentek z nawrotem choroby			$F=D*E$
G	Liczba pacjentek zdiagnozowana w stopniu zaawansowania FIGO III-IV			$G=A*C$
H	Łączna liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium			$H=F+G$
I	Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	56,2%	69,1%	Dane KRN dot. raka jajnika, Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów”, założenie wnioskodawcy
J	Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H			$J=H*I$
K	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	26%		Lorenzi 2020
L	Liczba pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium z dMMR/MSI-H (populacja docelowa)			$L=J*K$

Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej opisano w rozdz. 2.5 AWB wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego wyniesie odpowiednio [] w I oraz [] w II roku refundacji.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H) będące kandydatkami do terapii systemowej mogą być leczone chemioterapią. Przyjęto, że 100% pacjentek wymagających leczenia stosuje leczenie schematem CAR/PAC. W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej w scenariuszu nowym przyjęto, że [] pacjentek spełniających warunki włączenia do programu lekowego będzie leczone schematem DOS+CAR/PAC.

Podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym

Schemat	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
DOS + CAR/PAC	0%	■
CAR/PAC	100%	■

Skróty: CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab; PAC – paklitaksel

Koszty

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia;
- koszty monitorowania po progresji;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Wnioskodawca wskazuje, że w przypadku kosztów kolejnych linii leczenia uwzględnienie 2-letniego horyzontu wiązało się z dostosowaniem części kosztów ze względu na różny czas stosowania poszczególnych terapii z kolejnej linii leczenia. Koszty chemio- i hormonoterapii naliczono jednokrotnie (terapia trwająca 2-3 miesiące; analogicznie jak w AE). Natomiast koszt monoterapii DOS²⁹ naliczono od momentu wystąpienia progresji choroby, zgodnie z krzywą TTD z AE (ang. *time to treatment discontinuation*, wykres 3 w AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.7), do ostatniego cyklu w wybranym horyzoncie czasowym (52. cykl w 2026 r.). W taki sam sposób naliczono koszty leku, podania leku, leczenia zdarzeń niepożądanych (jednorazowo w cyklu, w którym wystąpiła progresja) i dodatkowe koszty monitorowania (stanowiące różnicę między kosztami monitorowania w ramach programu lekowego w danym cyklu a naliczanym kosztem monitorowania po progresji). W analizie podstawowej uwzględniono, zgodnie z założeniami AE, że monoterapię DOS w kolejnej linii leczenia będzie stosować 0% pacjentek stosujących wcześniej DOS oraz 56% pacjentek stosujących wcześniej CAR/PAC.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA oraz w AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.7.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Jemperli w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi ■ pacjentów w I roku oraz ■ pacjentów w II roku refundacji.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. ■ w I roku oraz o ok. ■ w II roku refundacji ■.

W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 100,66 mln zł w I roku oraz o ok. 241,90 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁹ monoterapia DOS może trwać nawet 5 lat (średnio ■ roku)

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	14,19	44,27	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	114,86	286,17	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	100,66	241,90	■	■

*koszty pozostałe obejmują: koszty chemioterapii, koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H, koszty monitorowania do momentu wystąpienia progresji oraz po progresji, koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnej linii leczenia (w tym koszt DOS w monoterapii)

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	<p>Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane z różnych źródeł, w tym m. in.:</p> <p style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100px; height: 15px;"></p> <ul style="list-style-type: none"> – odsetki pacjentek poddawanych badaniom molekularnym oszacowane na podstawie danych dla nowotworu jajnika, – dane literaturowe z odnalezionych badań epidemiologicznych polskich i zagranicznych. <p>Należy też zwrócić uwagę na niepewność związaną z przyjętym poziomem testowania dMMR/MSI-H. Częstotliwość wykonywania badań molekularnych przyjęta przez wnioskodawcę na podstawie poziomu wykonywania badań molekularnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (56,2% oraz 69,1% odpowiednio w I i II roku refundacji), może odbiegać od rzeczywistego poziomu testowania w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla dostarlimabu o I. linię leczenia systemowego.</p> <p>Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali, że obecnie badania molekularne w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium wykonuje się u 25-40% chorych, jednak podkreślają, że odsetek ten powinien rosnąć – docelowo badane powinny być wszystkie pacjentki z rakiem endometrium.</p> <p>Należy jednak wskazać, że wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy jest ■ do oszacowań wskazanych przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca zakłada, że 100% pacjentek określonych ocenianym wskazaniem stosuje leczenie schematem CAR/PAC. W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto, że [redacted] pacjentek spełniających warunki włączenia do programu lekowego będzie leczone schematem DOS+CAR/PAC. Schemat CAR/PAC stanowi podstawowy schemat chemioterapii wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej. Wysokie odsetki zastosowania DOS/CAR/PAC w przypadku objęcia refundacją zostały również wskazane w otrzymanych przez Agencję opiniach eksperckich (70%-100%).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Od 1 września 2023 r. produkt Jemperli 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 dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. [redacted] Niemniej, ograniczony zakres powyższych danych oraz krótki okres refundacji DOS wiążący się z brakiem ustalenia równowagi rynkowej, skutkuje brakiem możliwości oceny spójności przyjętego poziomu przyszłej sprzedaży z danymi NFZ. Produkt leczniczy Jemperli nie jest obecnie refundowany w ramach I. linii leczenia systemowego (oceniane wskazanie). Natomiast dane NFZ dotyczące zastosowania CAR/PAC (komparator) nie pozwalają na oszacowanie przyszłej sprzedaży leku Jemperli z uwagi m.in. na brak danych NFZ dotyczących poszczególnych linii leczenia, w ramach których stosowano powyższy substancje czynne, a także stopnia zaawansowania raka endometrium u leczonych pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analiz wrażliwości zawierającą analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- *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 związaną z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.*

Komentarz analityków Agencji:

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Ze względu na rozbieżności w odnalezionych danych literaturowych oraz niepewność co do aktualności niektórych danych, wnioskodawca w analizie podstawowej do oszacowania rozkładów stopnia zaawansowania nowotworu wg FIGO (przyjęto [redacted] w stadium FIGO I-II oraz [redacted] w stadium FIGO III-IV) oraz [redacted]

W ramach analizy wrażliwości do oszacowania rozkładów stopnia zaawansowania nowotworu wg FIGO przyjęto odnalezione dane literaturowe: wariant 1: 74% w stadium FIGO I-II i 26% w stadium FIGO III-IV na podst. Więckowska 2015 oraz wariant 2: 84% w stadium FIGO I-II i 16% w stadium FIGO III-IV na podst. Stachowicz 2021. Przyjęcie tych założeń wiąże się w wariantcie 1 [redacted] oraz w wariantcie 2 [redacted].

Natomiast scenariusz zakładający najwyższe alternatywne odsetki nawrotu choroby w stadium FIGO I-II raportowane w publikacji Michałak 2020 (FIGO I: 21%, FIGO II: 42%), [redacted]

- *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.*

Komentarz analityków Agencji:

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy założono, że rozpoczęcie finansowania DOS+CAR/PAC w I. linii leczenia nie wpłynie na częstość wykonywania testów genetycznych u pacjentek z rakiem endometrium, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w II linii leczenia w roku 2023 (ten sam poziom testowania dMMR/MSI-H został zastosowany zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym).

Według wnioskodawcy (...) 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.

Ze względu na fakt, iż (...) nie odnaleziono danych pozwalających wyznaczyć poziom testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku dMMR/MSI-H wynikający z refundacji dostarlimabu, założono, że w 2025 i 2026 roku odsetki testowania dMMR/MSI-H w zaawansowanym raku endometrium w Polsce będą równe poziomowi testowania genetycznego w zaawansowanym raku jajnika w odpowiednio 2020 i 2021 roku, tj. 56,2% oraz 69,1%. Poziom testowania zbadano w ramach analizy wrażliwości poprzez arbitralne pomniejszenie/powiększenie odsetka pacjentek podlegających diagnostyce o 10 p.p. Nie przeprowadzono testowania powyższego parametru z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych.

Ponadto, w odpowiedzi na uwagę analityków Agencji dotyczącą niepewności założenia o braku wpływu finansowania DOS + CAR/PAC na wzrost częstości wykonywania testów genetycznych zawartą w piśmie ws. spełnienia wymagań minimalnych, AWB wnioskodawcy uzupełniono o scenariusz analizy wrażliwości, w ramach którego koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H w scenariuszu istniejącym analizy naliczono jedynie u pacjentek wymagających II linii leczenia () spośród pacjentek rozpoczynających I linię CAR/PAC – odsetek wyznaczony na podstawie modelu ekonomicznego dla ramienia CAR/PAC co spowodowało wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (). Jednocześnie, w modelu wnioskodawcy nie zawarto opcji zmiany poziomu testowania odrębnie w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, pozwalającej na ocenę wpływu wzrostu poziomu testowania i tym samym liczby pacjentów w scenariuszu nowym na wyniki analizy.

Ogółem eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, że obecnie badania molekularne w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium wykonuje się u 25-40%, jednak podkreślili, że odsetek ten powinien rosnąć – docelowo badane powinny być wszystkie pacjentki z rakiem endometrium w celu zaplanowania najlepszej strategii leczenia. Zaznaczono również, że obecnie wykonywanie badań molekularnych nie jest obowiązkowe i powszechne, mimo, że jest zalecane w wytycznych.

W ramach odpowiedzi na pytanie dotyczące wpływu potencjalnego finansowania DOS + CAR/PAC w I. linii leczenia na częstość wykonywania testów genetycznych, prof. Nowosielski wskazuje, że (...) *wprowadzenie programu lekowego powinno wymusić oznaczenia profilu molekularnego u KAŻDEJ pacjentki z rakiem endometrium, co w myśl rekomendacji, powinno być standardem opieki onkologicznej*. Prof. Bidziński jako oczekiwany odsetek pacjentek, u których docelowo wykonywana będzie diagnostyka w kierunku dMMR/MSI-H wskazuje minimum 90%. Zaznacza też, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC w I. linii leczenia (...) *wpłynie na wykonywanie testów genetycznych co z pewnością pozwoli na optymalizację leczenia chorych na RTM a także wykaże rodziny z wysokim ryzykiem zachorowania na choroby nowotworowe*.

Warto również zaznaczyć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostarlimab w ocenianym wskazaniu stanowić będzie pierwszą opcję immunoterapii stosowaną w ramach I. linii leczenia systemowego raka endometrium dostępną w Polsce.

Biorąc powyższe pod uwagę, w opinii analityków rozszerzenie zakresu refundacji DOS o I. linię leczenia, może spowodować szybszy wzrost poziomu wykonywania testów molekularnych w populacji pacjentek z rakiem endometrium względem obecnego poziomu.

- *W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (52 cykli tygodniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.*

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Zgodnie zapisami proponowanego programu lekowego, leczenie DOS w I. linii leczenia systemowego może trwać maksymalnie 3 lata. Wyniki przedstawionej AWB dotyczą 2-letniego horyzontu czasowego.
- Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. refundacją w ramach programu lekowego B.148 został objęty pembrolizumab. Wskazanie refundacyjne dla pembrolizumabu obejmuje leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium i jest tożsame ze wskazaniem refundacyjnym dla dostarlimabu stosowanym w monoterapii (kolejna linia leczenia). Biorąc pod uwagę, iż „*W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii*”, w przypadku populacji pacjentek analizowanej w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego, pembrolizumab w II. linii leczenia może zostać zastosowany jedynie u pacjentek, u których zastosowano chemioterapię (nie stanowi komparatora dla dostarlimabu w niniejszej analizie tj.: w I. linii leczenia).

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji przedstawionymi w ramach AWA Keytruda (nr: OT.423.1.32.2024), dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, PEM / DOS w przeliczeniu na jedną pacjentkę () z uwzględnieniem RSS w przypadku pembrolizumabu i () w przypadku dostarlimabu. Jednocześnie należy zauważyć, iż powyższe oszacowania ()

- Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia części wyników analizy wrażliwości (AW) oraz danych wejściowych do AW, szczególnie tych powiązanych z analizą ekonomiczną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę scenariuszy uwzględniającą alternatywne wartości w zakresie:

- parametrów populacyjnych:
 - wielkości zapadalności (prognoza w oparciu o dane KRN skorygowane o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych na podst. Więckowska 2015);
 - rozkładów stopnia zaawansowania nowotworu wg FIGO (wariant 1: 74% w stadium FIGO I-II i 26% w stadium FIGO III-IV na podst. Więckowska 2015; wariant 2: 84% w stadium FIGO I-II i 16% w stadium FIGO III-IV na podst. Stachowicz 2021);
 - odsetka nawrotu choroby w stadium FIGO I-II (wariant 1: 12% w stadium FIGO I-II na podst. Ozgul 2018; wariant 2: 6% w stadium FIGO I i 28% w stadium FIGO II Gottwald 2010; wariant 3: 21% w stadium FIGO I i 42% w stadium FIGO II Michalak 2020);
 - odsetka pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H (± 10 punktów procentowych);
 - odsetka pacjentek, u których występuje dMMR/MSI-H (dolny (23%) i górny (29%) kraniec przedziału ufności z publikacji Lorenzi 2020);
- pozostałych parametrów:
 - rozkładu terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia (na podst. brytyjskiego badania UK RWE, w którym przedstawiono udziały doksorubicyny w monoterapii (41,6%) i CAR/PAC (58,4%) w leczeniu pacjentek po leczeniu DOS+CAR/PAC i CAR/PAC; takie same rozkłady w obu ramionach, na podst. badania RUBY (CAR/PAC 40%, doksorubicyna w monoterapii 40%, radioterapia 6,7% oraz hormonoterapia 13,3%); w ramieniu DOS+CAR/PAC na podst. badania RUBY (CAR/PAC 40%, doksorubicyna w monoterapii 40%, radioterapia 6,7% oraz hormonoterapia 13,3%), w ramieniu CAR/PAC 100% otrzyma DOS);
 - kosztu badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H (koszt badania + koszt hospitalizacji 1-dniowej); badania laboratoryjne wykonuje się przed każdym podaniem dostarlimabu przez cały okres trwania leczenia
 - częstotliwości wizyt monitorujących pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia (raz na 2 miesiące);
 - danych o efektywności z analizy ekonomicznej (wyniki generujące najmniejsze lub największe inkrementalne koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim);
 - kosztu badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H – w scenariuszu istniejącym naliczono koszt u [] pacjentek spośród rozpoczynających I. linię CAR/PAC (tj. u pacjentek wymagających zastosowania II linii leczenia)³⁰;
 - kosztu monitorowania pacjentek leczonych DOS w II. linii leczenia w scenariuszu istniejącym – z uwzględnieniem zapisów zaproponowanego programu lekowego, tj. wykonywania badań laboratoryjnych przed każdym podaniem DOS w okresie trwania leczenia.³¹

Wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame w wynikami z perspektywy NFZ.

Jako wariant maksymalny, skutkujący największym wpływem na wzrost wydatków płatnika publicznego [] w I. i II. roku refundacji [] wskazano scenariusz zakładający alternatywne odsetki nawrotu choroby w stadium FIGO I-II na podstawie publikacji Michalak 2020 (FIGO I: 21%, FIGO II: 42%). Wydatki w powyższym scenariuszu oszacowano [] oraz w wariacie bez RSS na 139,83 mln zł oraz 336,02 mln zł.

Największy wpływ na spadek wydatków płatnika publicznego w I roku refundacji [] oraz w II roku w wariacie bez RSS obserwowano w przypadku przyjęcia alternatywnego odsetka nawrotu choroby w stadium FIGO I-II (12% - na podstawie publikacji Ozgul 2018), co skutkowało spadkiem wydatków płatnika publicznego [] względem scenariusza podstawowego.

³⁰ Scenariusz dodatkowy, przedstawiony przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych

³¹ Scenariusz dodatkowy, przedstawiony przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych

Powyższy wariant został wskazany w AWB wnioskodawcy jako scenariusz minimalny, w którym wartość wydatków płatnika publicznego w I i II roku refundacji [REDAKTOWANE] oszacowano odpowiednio na [REDAKTOWANE] oraz w bez RSS na ok. 81,21 mln zł i 195,14 mln zł.

Największy wpływ na spadek wydatków płatnika publicznego w II roku refundacji [REDAKTOWANE] obserwowano w scenariuszu zakładającym alternatywny rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia (w ramieniu DOS+CAR/PAC na podst. badania RUBY, w ramieniu CAR/PAC 100% otrzyma DOS). Przyjęcie powyższych założeń skutkuje spadkiem wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] względem scenariusza podstawowego.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (aneks A1).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu uniemożliwia weryfikację wyników analizy wrażliwości w zakresie części scenariuszy, szczególnie powiązanych z danymi z analizy ekonomicznej, w której również wykazano ograniczenia. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego 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.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Jemperli w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] w I roku oraz o ok. [REDAKTOWANE] w II roku refundacji [REDAKTOWANE]. W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 100,66 mln zł w I roku oraz o ok. 241,90 mln zł w II roku refundacji.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym polskie i zagraniczne dane literaturowe (w przypadku braku danych polskich) oraz wyniki [REDAKTOWANE].

Dodatkowo, niepewnością obarczone są założenia dotyczące odsetka pacjentek, u których wykonywana będzie diagnostyka na obecność dMMR/MSI-H. Częstość wykonywania badań diagnostycznych dMMR/MSI-H jest jednym z kluczowych parametrów determinującym wielkość populacji docelowej.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy założono, że rozpoczęcie finansowania DOS+CAR/PAC w I. linii leczenia nie wpłynie na częstość wykonywania testów genetycznych u pacjentek z rakiem endometrium, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w II. linii leczenia w roku 2023 (przyjęto ten sam poziom testowania dMMR/MSI-H zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym). Jednocześnie, ze względu na brak danych, odsetek pacjentek, 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 (odpowiednio 56,2% i 69,1% w I. i II. roku refundacji). Poziom testowania analizowano w ramach analizy wrażliwości poprzez arbitralne pomniejszenie/powiększenie odsetka pacjentek podlegających diagnostyce o 10 p.p. Nie przeprowadzono testowania z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych.

Ponadto, w modelu wnioskodawcy nie zawarto opcji zmiany poziomu testowania odrębnie w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, pozwalającej na sprawdzenie wpływu wzrostu poziomu testowania i tym samym liczby pacjentów w scenariuszu nowym na wyniki analizy.

Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecnie badania molekularne w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium wykonuje się u 25-40% z nich. Niemniej wskazano również, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej odsetek ten powinien rosnąć a docelowo badane powinny być wszystkie pacjentki z rakiem endometrium w celu zaplanowania najlepszej strategii leczenia.

Warto również zaznaczyć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla dostarlimabu w ocenianym wskazaniu, stanowić będzie on pierwszą opcję immunoterapii stosowaną w ramach I. linii leczenia systemowego raka endometrium dostępną w Polsce.

Biorąc powyższe pod uwagę, w opinii analityków rozszerzenie zakresu refundacji DOS o I. linię leczenia może spowodować szybszy wzrost poziomu wykonywania testów molekularnych w populacji pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu do sytuacji obecnej.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ankietowani eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji:

Zgodnie z ChP Jemperli zapisy proponowanego programu lekowego uwzględniają stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem. Przy czym, w ramach zapisów projektu programu nie podano dodatkowych informacji dotyczących zastosowania DOS w przypadku przeciwwskazań do stosowania jednego lub obu powyższych leków cytotoksycznych lub wystąpienia reakcji alergicznej.

Zgodnie z kryteriami opracowanymi w ramach oceny NICE i uwzględnionymi w ramach Managed Access Agreement, dostarlimab będzie podawany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, jeżeli nie ma wyraźnych przeciwwskazań do stosowania jednego lub obu powyższych leków cytotoksycznych. Przy tym zaznaczono, że u pacjentów, u których występuje ciężka reakcja alergiczna na paklitaksel lub karboplatinę wymagająca przerwania leczenia, można kontynuować stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną lub paklitaksellem w połączeniu z dowolnym lekiem uznanym przez lekarza za właściwy.

Należy również zauważyć, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, od dnia 1 października 2024 r. obowiązują nowe zapisy programu lekowego B.148.

Nowy program lekowy nie wprowadza zmian dotyczących ocenianego wskazania (I linii leczenia systemowego) określanego zapisami projektu programu lekowego dołączonego do zlecenia MZ.

Przy czym, program lekowy zaproponowany w ramach niniejszej oceny uwzględnia dotychczasowe finansowanie DOS w monoterapii (kolejne linie leczenia). W zakresie zapisów dotyczących monitorowania terapii wskazano na konieczność wykonywania badań laboratoryjnych przed każdym podaniem dostarlimabu (niezależnie od etapu leczenia). Natomiast zgodnie z zapisami PL obowiązującego od 1.10, w przypadku zastosowania DOS w monoterapii w kolejnej linii leczenia, badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. W odniesieniu do czasu leczenia projekt programu lekowego zakłada stosowanie dostarlimabu w monoterapii do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Natomiast PL obowiązujący od 1.10 określa, że *leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia*.

Ponadto należy zaznaczyć, że w ramach nowego programu B.148. uwzględniono finansowanie pembrolizumabu w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (kolejna linia leczenia). Dotychczas w tej populacji refundacji podlegał jedynie dostarlimab stosowany w monoterapii. W nowym programie dla PEM i DOS określono wspólne kryteria włączenia, wprowadzając przy tym następujące zmiany dotyczące stosowania DOS w kolejnej linii leczenia:

- zmodyfikowano kryterium: wystąpienie *progresji choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę* – usunięto słowo dwulekowa;
- dodano kryterium kwalifikacji: *nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa*.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Jemperli (dostarlimab) we wskazaniu w skojarzeniu z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5.09.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Jemperli, dostarlimabum. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych warunkowo (SMC 2024, NICE 2023, CADTH 2024, PBAC 2023, ZIN 2024) oraz 1 pozytywną rekomendację dotyczącą pozwolenia na wczesny dostęp (HAS 2023) dotyczących stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Odnaleziono również rekomendację G-BA 2024 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Jemperli. Ponadto zidentyfikowano informację o odstąpieniu od oceny przez walijską AWTTTC ze względu na wydanie opinii przez NICE.

Agencja NICE rekomenduje stosowanie dostarlimabu w schemacie złożonym z chemioterapią we wnioskowanej populacji pod warunkiem spełnienia kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (*Managed Access Agreement*), w której wnioskodawca został zobligowany do dalszego zbierania danych dotyczących efektywności klinicznej oraz zaktualizowania wyników analizy ekonomicznej. Agencja zwróciła uwagę na fakt, iż wnioskowana technologia odpowiada na wysokie niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w analizowanej populacji. Ponadto wskazano na raportowaną w badaniu RUBY znaczącą poprawę w zakresie przeżycia bez progresji choroby w przypadku zastosowania DOS/CAR/PAC vs CAR/PAC. Niemniej, ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych, szczególnie w zakresie OS, zaleca się dalsze zbieranie danych na temat efektów terapii.

Szkocka agencja SMC rekomenduje finansowanie wnioskowanego schematu pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii oraz ustalenia ceny na poziomie równym lub niższym niż wynikająca z ustaleń. W rekomendacji powołano się na korzystne wyniki odnotowane w badaniu RUBY.

W treści pozytywnej rekomendacji holenderskiego ZIN powołano się m.in. na dodatkową wartość kliniczną względem standardowego leczenia tj. chemioterapii CAR + PAC oraz opłacalność ocenianej interwencji wykazanej w analizie efektywności kosztów.

Francuska Agencja HAS wydała natomiast zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia systemowego wskazując przede wszystkim niezaspokojoną potrzebą zdrowotną oraz na brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu, dla którego jak w przypadku skojarzenia DOS+CAR/PAC wykazano przewagę nad CAR/PAC w zakresie PFS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Niemiecki G-BA uznał, że produkt leczniczy Jemperli stosowany w skojarzeniu z chemioterapią przynosi duże dodatkowe korzyści dla subpopulacji pacjentek chorobą nawrotową w momencie rozpoczęcia leczenia. Zwrócono jednocześnie uwagę na brak udowodnionej dodatkowej korzyści medycznej dla pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium (stadium III i IV), m.in. brak IS różnic w zakresie OS (data odcięcia danych 22.09.2023 r.).

Z kolei kanadyjska agencja wydała pozytywną rekomendację ograniczoną warunkami (CADTH 2024) – terapia powinna być prowadzona wyłącznie na zlecenie lekarza doświadczonego w leczeniu zaawansowanego raka endometrium w ośrodku doświadczonym w prowadzeniu terapii systemowych, obniżenie ceny leku.

Agencja PBAC rekomenduje finansowanie dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentek dMMR, pod warunkiem obniżenia ceny w celu zapewnienia efektywności kosztowej, jako odpowiedź na niepewności związane z brakiem długoterminowych danych klinicznych, w tym wyników dotyczących OS. Jednocześnie ze względu na niepewność w odniesieniu do korzyści klinicznych PBAC nie rekomenduje finansowania Jemperli w szerszej populacji, tj. w populacji pMMR.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla Jemperli

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 Kanada	W pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, którzy są kandydatami do terapii systemowej	Rekomendacja: warunkowo pozytywna Warunki: - preskrypcja przez lekarza specjalistę w zakresie leczenia zaawansowanego raka macicy; - terapia powinna być nadzorowana i prowadzona w ośrodkach doświadczonych w terapii systemowej; - obniżenie kosztu leku. <u>Uzasadnienie:</u> - wyniki badania klinicznego RUBY wykazały przewagę kliniczną skojarzenia DOS+CAR/PAC nad CAR/PAC w zakresie PFS; - lek odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów w zakresie opóźnienia progresji choroby oraz stanowi dodatkową opcję leczenia, może również pozytywnie wpływać na długość życia; - brak osiągnięcia opłacalności (ICER powyżej progu \$50,000/QALY) – konieczność obniżenia ceny leku celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.
SMC 2024 Szkocja	W skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki zawierające platynę w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, które są kandydatkami do terapii systemowej	Rekomendacja: pozytywna warunkowo <u>Uzasadnienie:</u> W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu III fazy odnotowano IS poprawę w zakresie PFS w grupie stosującej DOS w skojarzeniu z ChT zawierającą związki platyny w porównaniu do samej ChT wśród pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Rekomendacja została wydana wyłącznie pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii oraz ustalenia ceny na poziomie równym lub niższym niż wynikająca z ustaleń.
G-BA 2024 Niemcy	Dorośli z pierwotnie zaawansowanym (stadium III lub IV) lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H: - nie stosujący dotychczas terapii systemowej jako pooperacyjnej lub adjuwantowej w leczeniu choroby pierwotnie zaawansowanej; - niestosujący dotychczas chemioterapii w celu leczenia nawrotu	Ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej*: - pacjenci z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium (stadium III i IV): brak udowodnionej dodatkowej korzyści medycznej (m.in. brak IS różnic w powyższej populacji w zakresie OS przy dacie odcięcia danych 22.09.2023 r. – badanie RUBY) - pacjenci z nawrotowym rakiem: duża dodatkowa korzyść kliniczna (duża, znacząca przewaga terapii DOS/CAR/PAC vs CAR/PAC w zakresie OS przy dacie odcięcia danych 22.09.2023 – badanie RUBY) Właściwy komparator: karboplatyna + paklitaksel *biorąc pod uwagę spójną zmianę efektu odnotowaną w badaniu RUBY w przypadku dwóch punktów odcięcia danych w zależności od wyjściowego statusu choroby (korzyści w zakresie przeżycia całkowitego raportowano jedynie u pacjentów z chorobą nawracającą w momencie włączenia do badania), G-BA dokonał odrębnej oceny występowania dodatkowych korzyści klinicznych dla subpopulacji tj. pacjentów z pierwotnie zaawansowaną chorobą i pacjentów z chorobą nawrotową.
NICE 2024 Wielka Brytania	W skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki zawierające platynę w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	Rekomendacja: pozytywna warunkowo (finansowanie w ramach Cancer Drug Fund) - warunek: spełnienie kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (Managed Access Agreement)* <u>Uzasadnienie:</u> - niekorzystne rokowanie oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej u pacjentów z analizowanej populacji;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	z dMMR/MSI-H, które są kandydatkami do terapii systemowej.	<p>- wyniki badania klinicznego RUBY wykazały przewagę kliniczną skojarzenia DOS+CAR/PAC nad CAR/PAC w zakresie PFS. Wyniki dotyczące OS sugerują korzystny wpływ na czas przeżycia, aczkolwiek ze względu na brak danych długoterminowych obarczone są niepewnością[^];</p> <p>- niepewność w zakresie efektywności kosztowej wynikająca m.in. z braku dojrzałych danych dotyczących wpływu stosowania DOS/CAR/PAC na wydłużenie przeżycia oraz wiarygodność badania RUBY (mała liczba pacjentów z dMMR/MSI, brak równowagi w charakterystyce wyjściowej pacjentów). W związku tym, podjęto decyzję o finansowaniu leku w ramach Funduszu Leków Przeciwnowotworowych (Cancer Drugs Funds) z uwzględnieniem kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia,</p> <p>-Za adekwatny komparator dla dostarlimabu w analizach HTA poprzedzających wydanie rekomendacji uznano chemioterapię opartą o związki platyny.</p> <p>*z uwagi na brak długoterminowych danych wnioskodawca został zobligowany do zbierania danych dotyczących efektywności klinicznej oraz zaktualizowania wyników analizy klinicznej i ekonomicznej.</p> <p>[^]w analizach NICE uwzględniono dane z badania RUBY dla daty odcięcia 28.09.2022 r.</p>
<p>ZIN 2024 Holandia</p>	<p>W skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki zawierające platynę w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, które są kandydatkami do terapii systemowej</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>- dodatkowa wartość kliniczna względem standardowego leczenia tj. chemioterapii CAR + PAC (ocena na podstawie wyników badania RUBY);</p> <p>- analiza efektywności kosztów wykazała opłacalność ocenianej interwencji (jako najbardziej realistyczną wartość ICER wskazano 46 278 EUR/QALY do 70 867 EUR/QALY, uwzględniając zmniejszenie efektu leczenia w czasie (<i>treatment waning</i>)).</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, iż w trzecim roku od wprowadzenia na rynek, dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę leczonych będzie 140 pacjentek, co będzie wiązać się z wydatkami na poziomie 19,1 mln EUR (roczne koszty na pacjenta wyniosą 170 100 EUR przy średnim czasie leczenia wynoszącym około 87 tygodni).</p> <p>Zalecane jest zawarcie umowy finansowej, pomimo wykazania efektywności kosztowej.</p>
<p>HAS 2023 Francja</p>	<p>Pacjentki z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym zaawansowanym rakiem endometrium, które są kandydatkami do terapii systemowej.</p>	<p>Rekomendacja: pozwolenie na wczesny dostęp</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>- rak endometrium stanowi poważną jednostkę chorobową zagrażającą życiu pacjentek i pogarszającą jego jakość;</p> <p>- brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu, dla którego jak w przypadku skojarzenia DOS+CAR/PAC wykazano przewagę nad CAR/PAC w zakresie PFS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa;</p> <p>- ze względu na wyniszczający charakter choroby i brak odpowiedniego leczenia, nie można odroczyć wdrożenia leczenia.</p> <p>-- produkt leczniczy Jemperli uznano z prawdopodobnie innowacyjny w rozważanym wskazaniu, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanowi element nowej terapii, której skuteczność względem standardowego leczenia stosowanego u pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym zaawansowanym rakiem endometrium wykazano w ramach zaślepionego badania RCT III fazy – istotna poprawa w odniesieniu do PFS. • wypełnia lukę niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.
<p>PBAC 2023 Australia</p>	<p>Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub pierwszym nawrotem raka endometrium z dMMR, u których prawdopodobieństwo wyleczenia za pomocą radioterapii lub zabiegu chirurgicznego stosowanych osobno lub w skojarzeniu jest niewielkie.</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Uwzględniono znaczną poprawę skuteczności leczenia u części pacjentów (populacja dMMR) stosujących DOS z Pt-ChT w porównaniu do samej Pt-ChT, Podkreślono kliniczną korzyść z leczenia pierwszej linii dla tej populacji.</p> <p>Jednocześnie, rekomenduje się finansowanie dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentek dMMR, pod warunkiem obniżenia ceny w celu zapewnienia efektywności kosztowej, jako odpowiedź na niepewności związane z brakiem długoterminowych danych klinicznych, w tym wyników dotyczących OS.</p> <p>Ze względu na niepewność w odniesieniu do korzyści klinicznych PBAC nie rekomenduje finansowania Jemperli w szerszej populacji, tj. w populacji pMMR..</p>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; ChT – chemioterapia; dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient); G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; IS – istotny statystycznie; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Pt – platyna; SMC – Scottish Medicines Consortium

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Belgia	Nie refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Bułgaria	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Chorwacja	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Cypr	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Czechy	Nie refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Dania	Refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Estonia	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Finlandia	Refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Francja	Nie refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Grecja	Refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Hiszpania	Refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Holandia	Nie refundowany	[Redacted]	[Redacted]
Irlandia	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Islandia	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Liechtenstein	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Litwa	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]
Luksemburg	Nie dotyczy	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	Refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	Refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	Refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	Refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	Refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	Nie dotyczy	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	Refundowany	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Jemperli jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

[REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.06.2024 r., znak PLR.4500.1010.2024.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 21.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jemperli (dostarlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Przedmiotowa ocena dotyczy rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.148, poprzez objęcie refundacją produktu Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem o populację dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, nieleczonych uprzednio systemowo (I linia leczenia systemowego).

Obecnie produkt Jemperli stosowany w monoterapii podlega finansowaniu w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego pochodną platyny.

Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej 1280.0, Dostarlimab.

Problem zdrowotny

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie i szanse wyleczenia są duże, sięgając 80–90% przeżyć 5-letnich. W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze i udaje się wyleczyć 30–50% chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu (CAR/PAC). Na schemat CAR i PAC jako standard leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium wskazują wytyczne kliniczne w tym wytyczne polskie (PTGO 2023) i zagraniczne (NCCN 2024, SITC 2023).

Chemioterapia została wskazana także w ramach aktualnie stosowanych technologii w przesłanych do Agencji opiniach eksperckich.

Jak wskazuje wnioskodawca, w analizowanej populacji (...) w gronie komparatorów nie będzie uwzględniany natomiast pembrolizumab, który pomimo, iż jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a więc nie stanowi terapii alternatywnej dla dostarlimabu w warunkach polskich.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją RUBY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DOS podawanego w schemacie złożonym z CAR/PAC z PLC podawanym z CAR/PAC. Populacja badania RUBY była szersza niż populacja docelowa, dlatego analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki uzyskane w podgrupie pacjentek z dMMR/MSI-H (N = 118). Podgrupa ta została zdefiniowana w protokole badania. Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wstępne wyniki badania RUBY (mediana okresu obserwacji = 24,8 mies.) i uzupełniono o wyniki dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia: 22.09.2023 r.), mediana okresu obserwacji wyniosła 37,2 mies.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu w populacji ogólnej i w podgrupie z dMMR/MSI-H było przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku progresji. Wykazano IS wydłużenie PFS w grupie leczonej DOS u chorych z dMMR/MSI-H w porównaniu z PLC po 24,8 mies. obserwacji (HR=0,28 [0,16; 0,50]).

W przypadku przeżycia całkowitego (OS) mediana OS nie została osiągnięta w obu ramionach badania w pierwszej analizie okresowej. Ryzyko zgonu chorego we wnioskowanej populacji było mniejsze o około 70% w przypadku zastosowania DOS w porównaniu do PLC po 24,8 mies. obserwacji, uzyskany wynik jest nieistotny

statystycznie, ponieważ nie przeprowadzono testowania hipotez dla całkowitego przeżycia w populacji dMMR/MSI-H³². W dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji: 37,2 mies.) również zaobserwowano wydłużenie OS w grupie DOS vs PLC w populacji wnioskowanej (dojrzałość danych z zakresu OS wyniosła 40%).

Analiza w podgrupach w populacji wnioskowanej wykazała, że po 24,8 mies. wpływ DOS na redukcję ryzyka progresji był zależny od kilku predefiniowanych czynników: regionu, typu histologicznego oraz statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania (wartości HR dla podgrup oparto na niestratyfikowanym modelu regresji Coxa). Zdaniem autorów publikacji źródłowej, korzyści w zakresie przeżycia bez progresji w grupie dostarlimabu nie wydają się być spójne we wszystkich wstępnie określonych podgrupach; stąd może być konieczny wydłużony okres obserwacji, aby zaobserwować efekt leczenia w podgrupie pacjentów z chorobą w stadium III i podgrupie pacjentów bez choroby na początku badania ze względu na ograniczoną wielkość próby (N w podgrupach: od 4 do 65 pacjentów) i stosunkowo krótki okres obserwacji.

Według AKL wnioskodawcy wartości p dla interakcji były nieistotne statystycznie dla każdego porównania (obliczenia własne wnioskodawcy), natomiast w publikacji źródłowej nie podano wartości p dla interakcji, zgodnie z protokołem badania RUBY analizy skuteczności w podgrupach miały charakter eksploracyjny, stąd nie sporządzono żadnych statystyk wnioskowania statystycznego (wartości p) dla podgrup.

Analiza w podgrupach dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia 22.09.2023), pochodząca z rekomendacji refundacyjnej G-BA 2024 w populacji wnioskowanej wykazała, że po 37,2 mies. wpływ DOS na redukcję ryzyka zgonu był zależny od statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania. Otrzymane wartości p dla interakcji są IS, stąd można wnioskować, że obserwowany efekt różni się pomiędzy wskazanymi podgrupami (DOS wpłynął na wydłużenie OS u pacjentów z chorobą nawrotową, natomiast u pacjentów z chorobą pierwotną w stadium III/IV nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami), jednak należy pamiętać o tym, że analiza skuteczności w podgrupach w badaniu RUBY miała charakter eksploracyjny. Zdaniem analityków AOTMiT interpretacja otrzymanych wyników jest obarczona pewną niepewnością z uwagi na niewielką liczbę pacjentów w podgrupach.

W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną oraz kontrolną w ocenie wskaźników odpowiedzi po 24,8 mies. obserwacji (zdefiniowanych jako kontrola choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, brak choroby lub progresja choroby). W ocenianym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi w grupie DOS+CAR/PAC. Odsetek pacjentek z DOR ≥ 12 mies. był IS wyższy w grupie DOS w porównaniu z PLC. Odnotowano natomiast IS niższe ryzyko wdrożenia dalszego leczenia przeciwnowotworowego u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY, w tym z zastosowaniem innych immunoterapeutyków w grupie stosującej schemat DOS w porównaniu do PLC zarówno po 24,8 mies., jak i po 36,6 mies. obserwacji. Także ryzyko wystąpienia ponownej progresji we wnioskowanej populacji (progresji po zastosowaniu kolejnego schematu terapeutycznego, PFS2) było IS niższe w grupie stosującej DOS w porównaniu do grupy PLC zarówno po 24,8 mies., jak i po 36,6 mies. obserwacji.

Dane dot. czasu do wystąpienia objawów ocenianych za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24 i EQ-5D VAS wskazują, że w przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej), EORTC QLQ-EN24 i EQ-5D VAS po 36,6 mies. obserwacji nie odnotowano różnic IS w ocenie ryzyka wystąpienia wszystkich ocenianych objawów, natomiast w przypadku EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej) odnotowano różnice IS na korzyść DOS w domenach funkcjonowanie w rolach życiowych i społeczne.

³² Zgodnie z ChPL Jemperli str. 18 https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji dMMR/MSI-H (okres obserwacji (mediana): 24,8 mies.) wskazują na brak różnic IS odnośnie częstości wystąpienia AE ogółem / ≥ 3 . stopnia/ 3. stopnia związanych z leczeniem / prowadzących do przerwania leczenia / SAE / prowadzących do zgonu. AE prowadzące do zmiany dawki wystąpiły tylko w grupie badanej u 35% pacjentów. Odnotowano 3 zgony związane z AE w grupie leczonej DOS, natomiast w grupie PLC nie odnotowano zgonów.

Wśród AE występujących u $\geq 10\%$ pacjentek znamienne częściej w grupie DOS w populacji dMMR/MSI-H wystąpiły wysypka, niedoczynność tarczycy i gorączka (wszystkie AE o dowolnym stopniu nasilenia). IS częściej u pacjentek leczonych DOS odnotowano także podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (dowolny stopień nasilenia). Pozostałe AE odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentek w populacji dMMR/MSI-H, takie jak suchość skóry, biegunka, nadciśnienie (wszystkie o dowolnym stopniu nasilenia / 3. lub 4. stopniu nasilenia), wysypka, niedoczynność tarczycy i gorączka (wszystkie o 3. lub 4. stopniu nasilenia) występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach pacjentek. Również w przypadku pozostałych ocenianych parametrów laboratoryjnych (obniżona hemoglobina/płytki krwi/limfocyty/neutrofile/białe krwinki/poziom sodu, podwyższona glukoza/AST/ALT - wszystkie o dowolnym stopniu nasilenia / 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz podwyższona fosfataza zasadowa o 3. lub 4. stopniu nasilenia) nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami w ocenie ich zmiany we wskazanym okresie obserwacji.

W drugiej analizie okresowej (mediana: 36,6 mies.) AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentek z populacji wnioskowanej w obu grupach z badania, znamienne częściej w grupie DOS w porównaniu z PLC występowały AE o podłożu immunologicznym, natomiast zakażenia układu moczowego występowały IS częściej w grupie PLC. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami DOS i PLC odnośnie ryzyka wystąpienia: SAE o podłożu immunologicznym, przerwania terapii z powodu AE i SAE. Poważne AE o podłożu immunologicznym wystąpiły tylko w grupie DOS u 23% pacjentów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania RUBY dla dłuższego okresu obserwacji (mediana: 36,6 mies.) wskazują na IS wyższy odsetek AE związanych z leczeniem, AE ≥ 3 . stopnia ogółem i związanych z leczeniem oraz SAE (ogółem i związanych z leczeniem) w grupie DOS w porównaniu do grupy PLC (CAR/PAC bez DOS). W grupie badanej odnotowano także IS wyższy odsetek AE o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem a także AE prowadzących do zaprzestania leczenia DOS lub PLC. AE prowadzące do zgonu wystąpiły tylko w grupie DOS.

Poszczególne oceniane AE występujące u $\geq 30\%$ pacjentek w populacji ogólnej (zmęczenie, łysienie, nudności, neuropatia obwodowa, anemia, ból stawów, zaparcia, biegunka) / AE o 3. lub 4. stopniu nasilenia notowane u $\geq 5\%$ pacjentek w populacji ogólnej (anemia, neutropenia, obniżenie liczby neutrofilii/limfocytów/leukocytów, nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) IS częściej w grupie DOS występowała sepsa, pozostałe SAE (zatorowość płucna, gorączka, duszność, osłabienie mięśni, wymioty, anemia, astenia) występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami: w badaniu RUBY podgrupa pacjentek z populacji wnioskowanej wyniosła 118 chorych, ponadto brak długoterminowych danych dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa DOS, z uwagi na niedawną rejestrację leku w ocenianym wskazaniu (2023 r.).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitakselem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 135 548 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość,

jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Jako ograniczenie analizy wskazać można przyjęty przez wnioskodawcę [REDACTED] horyzont czasowy. Przyjęcie tak [REDACTED] horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji, a biorąc pod uwagę niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących dostarlimab w badaniu klinicznym oraz wiek pacjentek wchodzących do modelu, powyższe założenie związane jest z niepewnością.

W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej oparte na danych z badania RUBY, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, dla dłuższego okresu obserwacji tj.: 37,2 mies. z datą odcięcia 22.09.2023 r. Wyniki analizy po uwzględnieniu najnowszych danych klinicznych są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Jemperli w schemacie z paklitaksem i karboplatiną w miejsce chemioterapii standardowej (schemat paklitaksel + karboplatyna) jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR [REDACTED], natomiast w wariantcie bez RSS 139 698 PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR w obu wariantach analizy (bez/z RSS) znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. od dnia 1 października 2024 r. w ramach PL B.148 w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium refundowany jest pembrolizumab. Zgodnie z zapisami programu lekowego „*W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.*” Biorąc pod uwagę powyższe, pembrolizumab nie stanowi komparatora dla dostarlimabu w niniejszej analizie. Jednakże w celach poglądowych zdecydowano o skrótownym przedstawieniu wyników analizy ekonomicznej dla leku Keytruda (AWA Keytruda nr: OT.423.1.32.2024, BIP AOTMiT: 74/2024³³), w której przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zastosowanie pembrolizumabu porównano z dostarlimabem – technologią aktualnie refundowaną w II. linii leczenia raka endometrium w ramach PL. B.148. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [REDACTED] w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Bez uwzględnienia RSS dwuletni koszt leczenia wyniósł 545,8 tys. PLN w przypadku pembrolizumabu i 514,7 tys. PLN w przypadku dostarlimabu. W ramach obliczeń własnych w AWA Keytruda analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z wykorzystaniem obowiązującego RSS dla leku Jemperli. Dwuletni koszt leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [REDACTED] w przypadku pembrolizumabu i [REDACTED] w przypadku dostarlimabu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Jemperli w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] pacjentów w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w I roku oraz o ok. [REDACTED] w II roku refundacji [REDACTED]. W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 100,66 mln zł w I roku oraz o ok. 241,90 mln zł w II roku refundacji.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym polskie i zagraniczne dane literaturowe (w przypadku braku danych polskich) oraz wyniki [REDACTED].

Dodatkowo, niepewnością obarczone są założenia dotyczące odsetka pacjentek, u których wykonywana będzie diagnostyka na obecność dMMR/MSI-H. Częstość wykonywania badań diagnostycznych dMMR/MSI-H jest jednym z kluczowych parametrów determinującym wielkość populacji docelowej.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy założono, że rozpoczęcie finansowania DOS+CAR/PAC w I. linii leczenia nie wpłynie na częstość wykonywania testów genetycznych u pacjentek z rakiem endometrium, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w II. linii leczenia w roku 2023 (przyjęto ten sam poziom testowania dMMR/MSI-H zarówno w scenariuszu istniejącym jak i scenariuszu nowym). Jednocześnie, ze względu na brak danych, odsetek pacjentek, u których będzie

³³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8495-74-2024-zlc?highlight=WyJrZXl0cnVkYSJd>

wykonywane badanie diagnostyczne w kierunku obecności dMMR/MSI-H został określony na podstawie poziomu wykonywania badań molekularnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (odpowiednio 56,2% i 69,1% w I. i II. roku refundacji). Poziom testowania analizowano w ramach analizy wrażliwości poprzez arbitralne pomniejszenie/powiększenie odsetka pacjentek podlegających diagnostyce o 10 p.p. Nie przeprowadzono testowania z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych.

Ponadto, w modelu wnioskodawcy nie zawarto opcji zmiany poziomu testowania dMMR/MSI-H odrębnie w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, pozwalającej na sprawdzenie wpływu wzrostu poziomu testowania i tym samym liczby pacjentów w scenariuszu nowym na wyniki analizy.

Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecnie badania molekularne w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium wykonuje się u 25-40% z nich. Niemniej wskazano również, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej odsetek ten powinien rosnać a docelowo badane powinny być wszystkie pacjentki z rakiem endometrium w celu zaplanowania najlepszej strategii leczenia.

Warto również zaznaczyć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla dostarlimabu w ocenianym wskazaniu, stanowić będzie on pierwszą opcję immunoterapii stosowaną w ramach I. linii leczenia systemowego raka endometrium dostępną w Polsce.

Biorąc powyższe pod uwagę, w opinii analityków rozszerzenie zakresu refundacji DOS o I. linię leczenia może spowodować szybszy wzrost poziomu wykonywania testów molekularnych w populacji pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu do sytuacji obecnej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z ChP Jemperli zapisy proponowanego programu lekowego uwzględniają stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem. Przy czym, w ramach zapisów projektu programu, nie podano dodatkowych informacji dotyczących zastosowania DOS w przypadku przeciwwskazań do stosowania jednego lub obu powyższych leków cytotoksycznych lub wystąpienia reakcji alergicznej.

Zgodnie z kryteriami opracowanymi w ramach oceny NICE i uwzględnionymi w ramach Managed Access Agreement, dostarlimab będzie podawany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, jeżeli nie ma wyraźnych przeciwwskazań do stosowania jednego lub obu powyższych leków cytotoksycznych. Przy tym zaznaczono, że u pacjentów, u których występuje ciężka reakcja alergiczna na paklitaksel lub karboplatinę wymagająca przerwania leczenia, można kontynuować stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną lub paklitakselem w połączeniu z dowolnym lekiem uznanym przez lekarza za właściwy.

Należy również zauważyć, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, od dnia 1 października 2024 r. obowiązują nowe zapisy programu lekowego B.148.

Nowy program lekowy nie wprowadza zmian dotyczących ocenianego wskazania (I linii leczenia systemowego) określanego zapisami projektu programu lekowego dołączonego do zlecenia MZ.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych warunkowo (SMC 2024, NICE 2023, CADTH 2024, PBAC 2023, ZIN 2024) oraz 1 pozytywną rekomendację dotyczącą pozwolenia na wczesny dostęp (HAS 2023) dotyczących stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Odnaleziono również rekomendację G-BA 2024 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Jemperli. Ponadto zidentyfikowano informację o odstąpieniu od oceny przez walijską AWTTTC ze względu na wydanie opinii przez NICE.

Agencja NICE rekomenduje stosowanie dostarlimabu w schemacie złożonym z chemioterapią we wnioskowanej populacji pod warunkiem spełnienia kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (*Managed Access Agreement*), w której wnioskodawca został zobligowany do dalszego zbierania danych dotyczących efektywności klinicznej oraz zaktualizowania wyników analizy ekonomicznej. Agencja zwróciła uwagę na fakt, iż wnioskowana technologia odpowiada na wysokie niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w analizowanej populacji. Ponadto wskazano na raportowaną w badaniu RUBY znaczącą poprawę w zakresie przeżycia bez progresji choroby w przypadku zastosowania DOS/CAR/PAC vs CAR/PAC. Niemniej, ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych, szczególnie w zakresie OS, zaleca się dalsze zbieranie danych na temat efektów terapii.

Szkocka agencja SMC rekomenduje finansowanie wnioskowanego schematu pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii oraz ustalenia ceny na poziomie równym lub niższym niż wynikająca z ustaleń. W rekomendacji powołano się na korzystne wyniki odnotowane w badaniu RUBY.

W treści pozytywnej rekomendacji holenderskiego ZIN powołano się m.in. na dodatkową wartość kliniczną względem standardowego leczenia tj. chemioterapii CAR + PAC oraz opłacalność ocenianej interwencji wykazanej w analizie efektywności kosztów.

Francuska Agencja HAS wydała natomiast zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia systemowego wskazując przede wszystkim niezaspokojoną potrzebą zdrowotną oraz na brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu, dla którego jak w przypadku skojarzenia DOS+CAR/PAC wykazano przewagę nad CAR/PAC w zakresie PFS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Niemiecki G-BA uznał, że produkt leczniczy Jemperli stosowany w skojarzeniu z chemioterapią przynosi duże dodatkowe korzyści dla subpopulacji pacjentek z chorobą nawrotową w momencie rozpoczęcia leczenia. Zwrócono jednocześnie uwagę na brak udowodnionej dodatkowej korzyści medycznej dla pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium (stadium III i IV), m.in. brak IS różnic w zakresie OS (data odcięcia danych 22.09.2023 r.).

Z kolei kanadyjska agencja wydała pozytywną rekomendację ograniczoną warunkami (CADTH 2024) – terapia powinna być prowadzona wyłącznie na zlecenie lekarza doświadczonego w leczeniu zaawansowanego raka endometrium w ośrodku doświadczonego w prowadzeniu terapii systemowych, obniżenie ceny leku.

Agencja PBAC rekomenduje finansowanie dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w populacji pacjentek dMMR, pod warunkiem obniżenia ceny w celu zapewnienia efektywności kosztowej, jako odpowiedź na niepewności związane z brakiem długoterminowych danych klinicznych, w tym wyników dotyczących OS. Jednocześnie ze względu na niepewność w odniesieniu do korzyści klinicznych PBAC nie rekomenduje finansowania Jemperli w szerszej populacji, tj. w populacji pMMR.

Uwagi dodatkowe

Brak.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: (...)</p> <p>(...)</p>	TAK/?	
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>12. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: Szerszego omówienia wymaga założenie, iż rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, a potencjalny wzrost poziomu testowania dMMR/MSI-H będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w roku 2023. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści kliniczne wynikające z zastosowania immunoterapii już w pierwszej linii leczenia oraz fakt, że DOS byłby dostępny wyłącznie dla pacjentek ze stwierdzoną dMMR/MSI-H, wzrost częstości wykonywania testów genetycznych w kierunku powyższej mutacji wydaje się możliwy.</p>	?	<p>W odpowiedzi wnioskodawca powtórzył argumentację zawartą w AWA. Przedstawiono również dodatkowy wariant analizy wrażliwości.</p>
Inne		
<p>Ponadto należy zauważyć, iż dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W przedłożonych analizach, w ramach II linii leczenia zaawansowanego raka endometrium uwzględniono możliwość zastosowania hormonoterapii, chemioterapii, radioterapii oraz dostarlimabu w monoterapii. Niemniej, ze względu na niedawną ocenę AOTMiT oraz obecnie trwającą procedurę refundacyjną pembrolizumabu stosowanego w monoterapii u pacjentek po progresji lub nawrocie po terapii systemowej z zastosowaniem związków platyny oraz fakt, iż obok DOS stanowi terapię zalecaną w wytycznych praktyki klinicznej, proszę o uwzględnienie możliwości zastosowania pembrolizumabu w II linii leczenia w ramach dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uzupełnił analiz o porównanie z pembrolizumabem, wskazując na aktualny brak refundacji w Polsce oraz brak informacji o przyszłych warunkach finansowania.</p> <p>W momencie składania przez wnioskodawcę uzupełnień pembrolizumab nie był refundowany w Polsce, został włączony do programu lekowego B.148 od 1.10.2024 r.</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

	<p>Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, i in. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. <i>N Engl J Med</i> NEJMoa2216334</p> <p>Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Gropp-Meier M, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Segev Y, Gill SE, i in. (2024) Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. <i>Annals of Oncology</i> 35(8):728–738</p>
Badanie RUBY	<p>Powell MA, Hietanen S, Coleman RL, Monk BJ, Zub O, O'Malley DM, Gilbert L, Podzielinski I, Angioli R, Chase DM, Bauerschlag D, Black D, Thijs A, Sharma S, Gold MA, i in. (2023) Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). <i>JCO</i> 41(16_suppl):5503–5503.</p> <p>Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Gropp-Meier M, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Segev Y, Gill SE, i in. (2024) Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. <i>Annals of Oncology</i> 35(8):728–738.</p>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWTTC 2023	<p>All Wales Therapeutics & Toxicology Centre, Accessing medicines, Medicine recommendations, dostarlimab (Jemperli) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dostarlimab-jemperli1/</p>
NICE 2024	<p>(2024) NICE Technology appraisal guidance. Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Dostęp: 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</p>
SMC 2024	<p>Scottish Medicines Consortium - Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-smc2635-full/</p>
NCE 2024	<p>Dostarlimab (Jemperli®). HTA ID: 21045. Dostęp: https://www.nce.ie/dostarlimab-jemperli-hta-id-21045/</p>
PBAC 2023	<p>PBAC meeting outcomes – November 2023 PBAC meeting. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023-v2.pdf</p>
HAS 2023	<p>HAS, Commission de la Transparence, Dostarlimab, Jemperli. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3466095/fr/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre</p>
G-BA 2024	<p>Pharmaceutical Directive/Annex XII: Dostarlimab (new therapeutic indication: primary advanced or recurrent endometrial cancer with dMMR/ MSI-H, combination with carboplatin and paclitaxel) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1044/#english</p>
NCCN 2.2024	<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Uterine Neoplasms, Version 2.2024 — March 6, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf</p>
CADTH 2024	<p>CADTH Reimbursement Recommendation Dostarlimab (Jemperli). <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> 4(5): https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0325%20Jemperli_Rec.pdf</p>
PTGO 2023	<p>Sznurkowski, J.J.; Rys, J.; Kowalik, A.; Zolciak-Siwińska, A.; Bodnar, L.; Chudecka-Glaz, A.; Blecharz, P.; Zielinska, A.; Marszałek, A.; Bidzinski, M.; i in., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023) https://ptgo.edu.pl/zalecenia/ / The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). <i>J. Clin. Med.</i> 2023, 12, 1480. https://doi.org/10.3390/</p>
ESMO 2022	<p>Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Gianneli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2022 Sep;33(9):860-877. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690222/</p>
SITC 2023	<p>Disis ML, Adams SF, Bajpai J, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2023;11:e006624. doi:10.1136/jitc-2022-006624</p>

Pozostałe publikacje

ChPL Jemperli	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 1.08.2024 r.)
Lorenzi 2020	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. <i>Journal of Oncology</i> 2020:e1807929.
Ozgul 2018	Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuca 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. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 28(1):161–167.

- Gottwald 2010 Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, Spych 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.
- Michalak 2020 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

13. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- Zał. 2. [REDACTED], Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- Zał. 3. [REDACTED], Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- Zał. 4. [REDACTED], Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – marzec 2024 r.;
- Zał. 5. Odpowiedź 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)”.
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”