



Rekomendacja nr 112/2024

z dnia 21 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Jemperli (dostarlimab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperli (dostarlimab) w programie lekowym B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)” wyłącznie w populacji pacjentek z chorobą nawrotową lub pierwotnym nowotworem endometrium w stadium zaawansowania IV wg FIGO.

Prezes wskazuje **dotatkowe warunki** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest co najmniej pogłębienie RSS na zasadzie uzyskania nie gorszych warunków finansowych od uprzednio podjętych, które skutkowałyby:

- obniżeniem CHB dla świadczeniodawcy;
- wprowadzeniem zwrotu kosztów pierwszego podania każdej włączonej pacjentki do leczenia dostarlimabem;
- zabezpieczeniem maksymalnych wydatków płatnika publicznego, rozumianych jako wynik scenariusza podstawowego z uwzględnieniem zawężenia populacji docelowej (bez FIGO III) oraz zwrotu kosztów pierwszego podania.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności dla aktualnie finansowanej substancji czynnej – dostarlimabu [DOS] – w programie B.148 w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w I linii leczenia w populacji pacjentów dorosłych z rakiem pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym endometrium. Oceniana populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w zalecany przez wytyczne schemat chemioterapii [CTH]. Program zapewnia aktualnie leczenie pacjentkom na późniejszym etapie choroby – postać nawrotowa – pembrolizumabem lub dostarlimabem w monoterapiach.

Ocena względnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim w badaniu randomizowanym RUBY. Biorąc pod uwagę wyniki w podgrupie pacjentek z dMMR/MSI-H dla przeżycia całkowitego porównania wskazują na wyższość ocenianej technologii, dane charakteryzuje niedojrzałość.

Dla przeżycia wolnego od progresji (w populacji wnioskowanej, czyli z pierwotnie zaawansowanym rakiem wg FIGO III, IV oraz rakiem nawrotowym) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w czasie HR 0,28. Po 24 miesiącach obserwacji wolnych od progresji lub zgonu pozostało 61,4% pacjentów stosujących DOS+CTH w porównaniu do 15,7% grupy przyjmującej wyłącznie CTH. W analizie przedstawiono również wyniki w podgrupach według stadium zaawansowania. Uwagę zwraca fakt, że dla pacjentek z pierwotnym rakiem w stadium III wg FIGO wyniki w zakresie PFS były znacząco mniej korzystne (HR 0,92), wskazując na niewielki efekt terapeutyczny ocenianej interwencji.

Analiza użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazała, że DOS+CTH jest technologią opłacalną względem stosowania CTH. Niemniej, zwraca się uwagę na ograniczenia związane z brakiem dojrzałości danych klinicznych oraz zanikaniem efektu terapeutycznego.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczący wzrost kosztów płatnika rzędu kilkudziesięciu do powyżej stu milionów zł rocznie, a głównym ograniczeniem jest niepewność oszacowania liczebności populacji docelowej. Pod uwagę wzięto również fakt, że nie odnaleziono rzetelnych danych pozwalających na określenie przewidywanego poziomu testowania i wykrywania raka endometrium wśród polskich pacjentek w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy podkreślić także niepewność związaną z poszerzeniem populacji docelowej leczonej lekiem Jemperli .

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (PBAC z 2023 r. oraz CADTH, SMC, NICE z 2024 r.) wskazuje się na dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania dostarlimabu, niemniej były to rekomendacje warunkowe. Wśród warunków zwracano uwagę na poziom ceny, który wymagał obniżenia, w związku z niepewnością dotyczącą wielkości efektu zdrowotnego oraz efektywności kosztowej. Niemiecka instytucja G-Ba w przeprowadzonej ocenie nie wskazuje na udowodnioną dodatkową korzyść medyczną w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium. Z kolei pozytywna opinia ZIN 2024 pomimo wykazania efektywności kosztowej również wskazuje na zawarcie umowy finansowej.

Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką ciężkości jednostki chorobowej, której dotyczy ocena. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w leczenie, przynoszące prawdopodobnie niższe efekty zdrowotne w zakresie twardego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite pacjentów z daną jednostką chorobową. Odniesiono się również do kosztów technologii alternatywnej, w związku z czym w określonej populacji pacjentek uznano za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu przez wnioskodawcę wymienionych warunków.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

w programie lekowym B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności dla dostarlimabu, który miałby być stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia w populacji pacjentów dorosłych z rakiem pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym endometrium.

Problem zdrowotny

Rak endometrium (ICD-10: C54) to nowotwór złośliwy błony śluzowej wyściełającej macicę. Zwany jest również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) tj.: rak wysoko zróżnicowany G1: 50% utkania części litej (najgorzej rokujący). Stosuje się także klasyfikację stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.), w której stopień I oznacza rak ściśle ograniczony do trzonu macicy, a IVB przerzuty odległe. Najczęstszymi objawami raka trzonu macicy są nietypowe krwawienia z pochwy.

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. 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 rokują. Podobnie jest ze stanem receptorowym raka endometrium: obecność receptorów, zarówno estrogenu, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

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 w 2021 r., 43 758 w 2022 r. oraz 46 423 w 2023 r. Przy czym paklitaksel podawano odpowiednio u 1 928, 2 038, 2 321 oraz 2 446 pacjentek w 2023 r. Program lekowy B.148 został wprowadzony obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 września 2023 r., pierwsze podanie dostarlimabu zostało sprawozdane 22 grudnia 2023 r. Do końca 2023 r. z leczenia w programie skorzystało 3 pacjentów. W październiku 2024 r. wprowadzono do programu również pembrolizumab na zasadach tożsamyh dla dostarlimabu, czyli dla pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium – późniejszy etap choroby w porównaniu do wnioskowanego.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za właściwy komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się:

- chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu [CTH].

Opis wnioskowanego świadczenia

Dostarlimab to humanizowane przeciwciało monoklonalne izotypu IgG4. Wiąże się z białkami PD-1, które są obecne m.in. na powierzchni komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T. W ten sposób hamuje wiązanie ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1, co zmniejsza efekt hamujący tych ligandów na szlaki związane z PD-1. W efekcie aktywność limfocytów T nie zostaje zmniejszona przez ligandy PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Jemperli jest wskazany m.in. do stosowania w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii,

które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Porównawcza analiza kliniczna DOS+CTH względem CTH została przeprowadzona w oparciu o dane z badania RUBY, z którego wzięto pod uwagę wyłącznie wyniki dla populacji dMMR/MSI-H:

- RUBY, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, przeprowadzone w układzie grup równoległych;
DOS+CTH: 53 pacjentki, mediana wieku 61 lat (zakres 45-81), pierwotny rak endometrium w stadium III-IV 49%, choroba nawrotowa 51%;
CTH: 65 pacjentek, mediana wieku 66 lat (zakres 39-85), pierwotny rak endometrium w stadium III-IV 51%, choroba nawrotowa 49%.

Ocenę wiarygodności badania RUBY przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – ROB2. Włączone do analizy badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego obniżającego jakość i pewność danych.

Ze względu na treść oceny skuteczności leczenia określonej przez funkcjonujący program lekowy pod uwagę wzięto m.in. wyniki dla klinicznie najbardziej istotnego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji choroby oceniony zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym (PFS).

Skuteczność

Porównania bezpośrednie

- DOS+CTH vs CTH (mediana okresu obserwacji 24,8 mies. ze względu na brak oceny PFS dla punktu odcięcia danych przy okresie obserwacji wynoszącym 36,6 mies.)
 - OS
wykazano istotność statystyczną dla wpływu stosowania leczenia skojarzonego DOS wraz z CTH względem stosowania wyłącznie CTH na przeżycie całkowite pacjentów HR 0,30 (95% CI: 0,13; 0,70), oznacza to zmniejszenie hazardu ryzyka o 70%, przy czym na czas punktu odcięcia danych nie osiągnięto mediany przeżycia w żadnym z ramion, wyniki dla oceny prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 82,8% vs 57,5%;
 - PFS
wykazano istotność statystyczną dla wpływu stosowania leczenia skojarzonego DOS wraz z CTH względem stosowania wyłącznie CTH na przeżycie wolne od progresji choroby HR 0,28 [0,16; 0,50], oznacza to zmniejszenie hazardu ryzyka o 72%, przy czym w ramieniu ocenianej interwencji nie osiągnięto mediany a dla komparatora odnotowano medianę PFS na poziomie 7,7 (5,6; 9,7) [mies.], wyniki dla oceny prawdopodobieństwa braku progresji wyniosły odpowiednio 61,4% vs 15,7%.

Analiza dla PFS w podgrupach wykazała dodatkowo, że istotnym czynnikiem predykcyjnym przy ocenie skuteczności leczenia może być status choroby. W przypadku pacjentek z chorobą nawrotową oraz pierwotnym nowotworem endometrium w stadium zaawansowania IV uzyskano istotność statystyczną wyników, HR 0,22 [0,10; 0,47] oraz HR 0,26 [0,10; 0,73] odpowiednio. Niemniej uwagę zwraca fakt, że dla pacjentek z pierwotnym rakiem o niższym stadium zaawansowania (III) wyniki były znacząco mniej korzystne, wskazując na niewielki efekt terapeutyczny ocenianej interwencji, HR 0,92

[0,26; 3,28]. Przy interpretacji wyników zwraca się uwagę na większą niepewność analiz w podgrupach w porównaniu do wyniku dla populacji całościowej (wielkość grup porównywanych).

W zakresie oceny odpowiedzi na leczenie przez badaczy (surogatowy punkt końcowy) odnotowano, że w populacji pacjentek z dMMR/MSI-H uzyskano porównywalne wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR) między grupami. W grupie interwencji DOS+CTH odnotowano 77,6% [63,4%; 88,2%], w CTH 69,0% [55,5%; 80,5%]. Uwagę zwraca również fakt, że czas odpowiedzi na leczenie powyżej roku odnotowano odpowiednio u 58% i 18%.

Bezpieczeństwo

W populacji dMMR/MSI-H nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem / ≥ 3 . stopnia/ 3. stopnia związanych z leczeniem / prowadzących do przerwania leczenia / ciężkich / prowadzących do zgonu, przy medianie okresu obserwacji 24,8 mies.

W grupie badanej u 35% pacjentów wystąpiły AE prowadzące do zmiany dawkowania czego nie obserwowano w grupie komparatora. Odnotowano 3 zgony związane z AE w grupie leczonej DOS, natomiast w grupie PLC nie odnotowano zgonów.

Pozostałe wyniki zostały przedstawione szczegółowo w dokumencie Analizy Weryfikacyjnej Agencji, w tym dane niepublikowane dostarczone przez wnioskodawcę.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Jemperli

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 DOS 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 rakiem endometrium z dMMR/MSI-H (N=52) biorących udział w badaniu RUBY nie różnił się od tego w ogólnej populacji pacjentek (N=241).

EMA, URPL

Nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dojrzałości danych klinicznych o skuteczności leczenia, na dzień wydawania rekomendacji w dyspozycji były wyłącznie pełne dane dla analizy średniookresowej (24,8 mies.), a mediany nie zostały osiągnięte.

Ponadto uwagę zwraca fakt, że liczebność próby w subpopulacji uwzględnionej w analizie skuteczności (dMMR/MSI-H) była niewielka. Brak jest również długoterminowych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa DOS oraz doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) względem CTH. w dożywotnim horyzoncie czasowym. Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, monitorowanie, leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii, opieki terminalnej oraz badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H.

Wyniki analizy podstawowej

Analiza CUA wykazała, że terapia DOS+CTH jest efektywna kosztowo względem CTH. Uwzględniając propozycję RSS ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY, progowa CZN [redacted] zł.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Zakres zmienności wyników analizy ICUR zawarł się między [redacted] % do [redacted] %. Prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna wynosi [redacted] %.

Ograniczenia

Wnioskodawca przyjął założenie o braku zanikania efektu terapeutycznego, co wydaje się mało prawdopodobne. Założenia dotyczące skuteczności DOS+CTH vs CTH przyjęto na podstawie badania RUBY przedstawionego w analizie klinicznej, w związku z czym wszelkie ograniczenia mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono kategorie kosztów tożsame jak w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperli może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki miał wariant zakładający alternatywne odsetki nawrotu choroby w stadium FIGO I-II. Wariant ten wyznacza minimalny i maksymalny poziom wydatków.

Ponadto testowano parametry populacyjne (zapadalność, zaawansowanie, rozpowszechnienie diagnostyki) jak i inne, wśród których były: rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia, koszty badań, częstość wizyt, koszty monitorowania.

Ograniczenia

Zasadniczo istotnym ograniczeniem jest fakt, że część oszacowań populacji przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Jednocześnie ze względu na brak szczegółowych danych epidemiologicznych brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie. Niektóre założenia zostały przyjęte arbitralnie, co również zwiększa zakres niepewności.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Obecny mechanizm podziału ryzyka dla już refundowanego leku Jemperli obejmuje:

[redacted]
[redacted]

•

Mając na uwadze wyniki inkrementalne przedstawione w analizie wpływu na budżet dla wnioskowanej populacji, Prezes Agencji dostrzega konieczność podjęcia działań zmierzających do zmniejszenia prawdopodobnego obciążenia płatnika. Zidentyfikowane przez Agencję ryzyka są związane:

- ze zwiększeniem kwoty refundacji – wynikającej z poszerzenia populacji docelowej uprawnionej do leczenia dostarlimabem, które sprowadza się do wysoce prawdopodobnego zwiększenia wolumenu sprzedaży leku, uzasadniającego obniżenie ceny wobec uprzednio podjętej w pozytywnej decyzji refundacyjnej;
- wyższą od oszacowanej zgłaszalności do programu – rak endometrium dotyczący grupy pacjentów szczególnego znaczenia społecznego może dojść do wzrostu zainteresowania diagnostyką, przez co wyższą liczebnością populacji faktycznie włączonej do programu niż założenia scenariusza podstawowego.

Uwagi do programu lekowego

Analiza zagranicznej dokumentacji wskazuje, 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 prowadzącego mającego doświadczenie w leczeniu raka endometrium za właściwy. W związku z czym zapisy programu powinny być właściwie dostosowane.

Ze względu na wnioski wynikające z analizy klinicznej Prezes Agencji pozytywną rekomendację ogranicza do populacji pacjentek, które w największym stopniu mogą skorzystać z ocenianej technologii, czyli z potwierdzonym histologicznie pierwotnie zaawansowanym w stopniu IV wg FIGO lub nawrotowym rakiem endometrium.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2023);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024).

Wszystkie odnalezione dokumenty wskazują na zasadność zastosowania CTH, rozumianej jako karboplatyna+paklitaksel w populacji docelowej będącej przedmiotem oceny.

W polskich wytycznych nie odniesiono się do DOS+CTH. Pacjentki z dMMR/MSI-H mogą być leczone inhibitorami PD-1 (DOS lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitorów PD-1 (pembrolizumab z lenwatynibem). W przypadku pacjentek z kliniczno-radiologicznym stopniem FIGO IIIA/B/C/IVA w przypadkach, w których leczenie radykalne nie jest możliwe, metodą z wyboru jest leczenie systemowe z/lub bez radioterapii paliatywnej.

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 terapia skojarzona DOS+CTH lub pembrolizumab+CTH. Wytyczne nie warunkują zastosowania skojarzenia DOS+CTH obecnością dMMR/MSI-H.

Pozostałe dokumenty (SITC 2023) zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

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 DOS+CTH 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.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (PBAC z 2023 r. oraz CADTH, SMC, NICE z 2024 r.) wskazuje się na dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania dostarlimabu, niemniej były to rekomendacje warunkowe. Wśród warunków zwracano uwagę na poziom ceny, który wymagał obniżenia, w związku z niepewnością dotyczącą wielkości efektu zdrowotnego oraz efektywności kosztowej. Niemiecka instytucja G-Ba w przeprowadzonej ocenie nie wskazuje na udowodnioną dodatkową korzyść medyczną w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium. Z kolei pozytywna opinia ZIN 2024 pomimo wykazania efektywności kosztowej również wskazuje na zawarcie umowy finansowej.

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

Z upoważnienia Prezesa

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2024 r. (znak PLR.4500.1010.2024.18.MKO) w sprawie oceny leku:

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

w ramach programu lekowego B.148: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie oceny leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”
2. Raport nr OT.423.1.42.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 3 października 2024 r.