



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków:

Imfinzi (durwalumab)

Lynparza (olaparyb)

w programie lekowym:

**B.148. Leczenie chorych na raka endometrium
(ICD-10: C54)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.17.2025

Data ukończenia: 29 maja 2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) 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 2022r., 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.) 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.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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.) 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.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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.) 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.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ASR	współczynnik standaryzowany wiekiem (age-standardized)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CP	chemioterapia dwulekowa karboplatyna + paklitaksel
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dMMR	upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (deficient mismatch repair)
DOS	dostarlimab
DUR/ DURV/ DURVA	durwalumab
EC	rak endometrium (endometrial cancer)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MMR	naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (mismatch repair)
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna (microsatellite instability-high)
MSS	mikrosatelitarnie stabilny (microsatellite stable)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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)
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-L1	ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (programmed cell death ligand 1)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
pMMR	nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (MMR proficient)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDI	względna intensywność dawki (z ang. Relative Dose Intensity)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 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	w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2023, poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TDT	czas do zakończenia leczenia (time to discontinuation of treatment)
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
TFST	czas do 1. kolejnej terapii (time to first subsequent treatment)
TSST	czas do 2. kolejnej terapii (time to second subsequent treatment)
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 r., 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, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51

4.3.	Komentarz Agencji.....	55
5.	Ocena analizy ekonomicznej	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	65
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	71
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	75
5.3.4.1.	Populacja dMMR	75
5.3.4.2.	Populacja pMMR	77
5.4.	Komentarz Agencji.....	80
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	83
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	83
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	83
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	85
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	87
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	89
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	90
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	95
10.	Kluczowe informacje i wnioski	97
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	105
12.	Źródła	106
13.	Załączniki	108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z 05.03.2025 r.
Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię PLR.4500.3971.2024.16.MKO, PLR.4500.3972.2024.17.MKO,
wniosku wraz z analizami PLR.4500.3974.2024.18.MKO, PLR.4500.3973.2024.16.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imfinzi, durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, GTIN: 05000456031493,
 - Imfinzi, durvalumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 2,4 ml, GTIN: 05000456031486,
 - Lynparza, olaparibum, tabl. powł., 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325,
 - Lynparza, olaparibum, tabl. powł., 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318,
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Imfinzi, fiolka 2,4 ml – ██████████ zł,
- Imfinzi, fiolka 10 ml – ██████████ zł,
- Lynparza, tabletki 100 mg – ██████████ zł,
- Lynparza, tabletki 150 mg – ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.03.2025, znak PLR.4500.3971.2024.16.MKO, PLR.4500.3972.2024.17.MKO, PLR.4500.3974.2024.18.MKO, PLR.4500.3973.2024.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 05.03.2025 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 i ustalenia ceny zbytu netto produktów leczniczych:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, GTIN: 05000456031493,
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 2,4 ml, GTIN: 05000456031486,
- Lynparza (olaparyb), tabl. powl., 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325,
- Lynparza (olaparyb), tabl. powl., 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318,

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 14.05.2025, znak OT.423.1.17.2025.04.TG. Agencja wezwła wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji przez wnioskodawcę pismem z dnia 28.05.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza kliniczna. IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza ekonomiczna. IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza wpływu na budżet płatnika. IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 28.05.2025 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiolel.a 10 ml, GTIN: 05000456031493, - Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiolel.a 2,4 ml, GTIN: 05000456031486, - Lynparza (olaparyb), tabl. powł., 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325, - Lynparza (olaparyb), tabl. powł., 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318
Kod ATC	Imfinzi – L01FF03, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 Lynparza – L01XK01, Inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Imfinzi – durwalumab Lynparza – olaparyb
Droga podania	Imfinzi – infuzja dożylna Lynparza – doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Imfinzi Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodkowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Lynparza Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. newhormonal agents, NHA). Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. base excision repair, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotykały kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. non-homologous end joining, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych. W modelach in vivo z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3) dla poszczególnych terapii. 1.1 Ogólne kryteria kwalifikacji 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) wiek 18 lat i powyżej; 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) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 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 Lekicznego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu w zależności od statusu molekularnego guza 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze): a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową: – w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, – w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, - lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, - lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, - lub d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem (identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego): a) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability high, MSI-H) - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem. - albo b) brak zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite stable; bez MSI-H) - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem albo pembrolizumebem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium $\geq$ IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;

	2) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. 3) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability high, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Czas leczenia i kryteria wyłączenia z programu	2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo pembrolizumab 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 (program lekowy)	Durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem Zalecana dawka wynosi 1120 mg durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitaksemem (w dawce 175 mg/m² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 4-6 cyklach. Przerwa między cyklem 6 a cyklem 7 wynosi 3 tygodnie i od 7 cyklu durwalumab podawany jest w dawce 1500 mg co 4 tygodnie. Maksymalna całkowita dawka dobową olaparybu w skojarzeniu z durwalumabem wynosi 600 mg. Leczenie należy rozpocząć co najmniej 3 tygodnie do maksymalnie 9 tygodni po dniu ostatniego wlewu chemioterapii. Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Źródło: ChPL Lynparza, ChPL Imfinzi, zlecenie MZ

Ponadto do obrotu dopuszczone są również inne dawki i opakowania leku Lynparza:

- Lynparza 100 mg, opakowanie 112 (2 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze),
- Lynparza 150 mg, opakowanie 112 (2 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Imfinzi	
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 EU/1/18/1322/002 – 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 – 500 mg fiołka
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na ≥ 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK).

	<u>Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP). <u>Rak dróg żółciowych (RDŻ)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ). <u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). <u>Rak endometrium</u> Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: • produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) • produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)
Lynparza	
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019 EU/1/14/959/002 – 56 tabletek powlekanych (100mg) EU/1/14/959/004 – 56 tabletek powlekanych (150 mg)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Rak jajnika</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w: • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w: • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy • charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu. <u>Rak piersi</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w: • monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiałej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej. <u>Gruzołakorak trzustki</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii. <u>Rak gruczołu krokowego</u> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w: • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>

	(dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Rak endometrium Produkt Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR), których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Lynparza, ChPL Imfinzi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Imfinzi i Lynparza nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu raka endometrium.

Ocenie Agencji w ramach leczenia w PL „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” podlegały technologie alternatywne:

Jemperli (dostarlimab):

- 134/2022¹ – pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2023 z dnia 24.04.2023 roku (zgłoszono uwagi do zaproponowanego RSS), oraz pozytywna warunkowa Rekomendacja nr 46/2023 z dnia 27.04.2023 r. Ocena dotyczyła leczenia dorosłych kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platinę.
- 109/2024² – pozytywne warunkowo stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2024 z dnia 14.10.2024 r. oraz pozytywna warunkowo rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2024 z dnia 21.10.2024 r. (wyłącznie w populacji pacjentek z chorobą nawrotową lub pierwotnym nowotworem endometrium w stadium zaawansowania IV wg FIGO). Ocena dotyczyła rozszerzenia 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).
- Jemperli oceniano również w ramach wykazu TLI³ w 2022 roku.

Keytruda (pembrolizumab) 74/2024⁴ – negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT (nr 67/2024 z dnia 11.07.2024 r.) oraz negatywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 64/2024 z dnia 8.07.2024 roku). Ocena dotyczyła populacji chorych w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium z MSI-H/dMMR.

Aktualnie jednocześnie trwa ocena w toku dla leku Keytruda (pembrolizumab) 32/2025⁵ (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem).

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7932-134-2022-zlc>

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8569-109-2024-zlc>

³ <https://bip.aotm.gov.pl/tli/7669-wykaz-tli-2022>

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8495-74-2024-zlc>

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8921-32-2025-zlc>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Imfinzi, fiolka 2,4 ml – [REDACTED] zł, Imfinzi, fiolka 10 ml – [REDACTED] zł, Lynparza, tabletki 100 mg – [REDACTED] zł, Lynparza, tabletki 150 mg – [REDACTED] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejące grupy limitowe: 1218.0, Durwalumab 1149.0, Olaparyb
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Imfinzi - Imfinzi, Durvalumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05000456031493: [REDACTED] - Imfinzi, Durvalumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 2,4 ml, kod GTIN: 05000456031486: [REDACTED] Lynparza - Lynparza; Olaparibum; tabl. powł.; 100 mg; 56 szt.; kod GTIN: 05000456031325: [REDACTED] - Lynparza; Olaparibum; tabl. powł.; 150 mg; 56 szt.; kod GTIN: 05000456031318: [REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” o możliwość leczenia chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem

endometrium w I linii leczenia systemowego z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem w zależności od statusu molekularnego MMR/MSI guza.

Agencja zwraca uwagę na fakt, że treść programu lekowego załączonego do zlecenia jest odmienna od treści programu załączonego do wniosku refundacyjnego, tym samym analizy wnioskodawcy bazują na wersji z wniosku. W piśmie Agencji dot. niezgodności analiz względem wymagań minimalnych poproszono o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów dotyczących durwalumabu i olaparybu pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego.

Różnice dotyczyły w szczególności kryterium dot. stanu sprawności według skali ECOG, które w uzgodnionym programie lekowym obejmuje pacjentów ze stanem sprawności na poziomie 0-1, podczas gdy w analizach wnioskodawcy przyjęto zapis o stanie sprawności na poziomie 0-2 według skali ECOG. Ponadto zapisy programów dot. kryteriów kwalifikacji różniły się w zakresie wcześniej stosowanego leczenia.

Wnioskodawca proponuje RSS polegający na [REDAKTOWANE].

Leki miałyby być dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego w istniejących grupach limitowych. Wnioskodawca uzasadnił poprawnie wnioskowane warunki objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy

Zgodnie z ICD-10, nowotwór złośliwy trzonu macicy (C54) obejmuje:

- C54.0 – cieśń macicy;
- C54.1 – błona śluzowa macicy;
- C54.2 – mięsień macicy;
- C54.3 – dno macicy;
- C54.8 – zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie trzonu macicy;
- C54.9 – trzon macicy, umiejscowienie nieokreślone.

Źródło: ICD-10 (<https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/>)

Definicja i rokowanie

Rak endometrium, zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. W miarę rozwoju może zacząć naciekać pozostałe warstwy trzonu macicy. To jedno z najczęstszych rozpoznań w ginekologii onkologicznej. Zazwyczaj diagnozowany jest w wieku 50–70 lat, jednak coraz częściej występuje również u kobiet młodszych. Zachorowalność na ten nowotwór stale wzrasta, a w ciągu ostatnich 20 lat liczba chorych uległa podwojeniu.

Pod względem petogenezy (wg Bokhmana) można podzielić raka endometrium na dwie podgrupy:

- typ I, (80-90% przypadków) – gruczolak endometrioidny
- typ II – raki nieendometrioidne, do którego zalicza się surowiczego, jasnokomórkowego, raki niezróżnicowane i odróżnicowane, mieszane raki endometrium oraz mięsakoraki.

Klasyfikacja WHO z 2020 roku wyróżnia 10 histologicznych podtypów złośliwych rozrostów nabłonka trzonu macicy (tabela poniżej).

Tabela 4. Histopatologiczny podział raków endometrium i rokowanie (na podstawie PTGO 2023)

Typ	Częstość (%)	Rokowanie
Rak edometrioidny (EEC)	85%	Większość raków EEC cechuje się z niskim stopniem złośliwości i dobrym rokowaniem. Odsetek raków w stopniu G3, z nadekspresją białka P53 i brakiem receptora estrogenu, nie przekracza 10-19% ogółu przypadków.
Rak surowiczy	3-10%	Raki o agresywnym przebiegu, odpowiadają za 40% zgonów z powodu raka trzonu macicy.
Rak jasnokomórkowy	<5-10%	Raki o agresywnym przebiegu
Rak niezróżnicowany/odróżnicowany	-	Raki o agresywnym przebiegu
Gruczolakorak mieszanokomórkowy	Ok. 10%	Raki o agresywnym przebiegu

Gruczolakorak z pozostałości przewodów Wolffa	Wyjątkowo rzadki	Liczba przypadków opisanych dotychczas jest zbyt mała do oceny biologii guza
Rak płaskonabłonkowy	<0,5%	Rokowanie zależne od stopnia zróżnicowania, w większości przypadków złe
Rak śluzowy typu jelitowego	Wyjątkowo rzadki	Rokowanie chorych zdiagnozowanych w stadium zaawansowania FIGO I-II względnie dobre
Gruczolakorak imitujący raka z przewodów Wolffa	Wyjątkowo rzadki	Rak o agresywnym przebiegu, co najmniej połowa przypadków jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium choroby (FIGO ≥II)
Mięsakorak	Ok. 5%	Raki o agresywnym przebiegu

Badania morfologiczno-kliniczne wykazały, że tradycyjny podział histologiczny jak i dwustopniowa klasyfikacja raków trzonu macicy wg Bokhmana nie pozwalają na w pełni wiarygodną ocenę rokowania a przede wszystkim ocenę odpowiedzi na leczenie.

Uzyskanie tego typu informacji umożliwia molekularna klasyfikacja raków trzonu wprowadzona w 2013 roku, rozróżniająca cztery molekularne podtypy raka endometrium różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą, oraz wymagającymi odmiennego postępowania terapeutycznego:

- POLE (POLE-ultramutated): częstość – 6-9%; rokowanie we wczesnym stadium choroby (I-II) – bardzo dobre (100% odsetek 5-letnich przeżyć bez wznów choroby);
- dMMR/MSI-H (MMR-deficient, MSI): częstość – 20-30%; rokowanie we wczesnym stadium choroby (I-II) – pośrednie (ok. 80% odsetek 5-letnich przeżyć bez wznów choroby);
- TP53-mutated (abn, CNhigh): częstość – 12-18%; rokowanie we wczesnym stadium choroby (I-II) – złe (ok. 50% odsetek 5-letnich przeżyć bez wznów choroby);
- TP53wt-NSMP (CNlow): częstość – 40-50%; rokowanie we wczesnym stadium choroby (I-II) – zmienne, od pośredniego do bardzo dobrego (ok. 65% odsetek 5-letnich przeżyć bez wznów choroby).

Źródło: PTGO 2023, onkologia.gov.pl

Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (źródło: PTGO 2023)

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Epidemiologia

Zapadalność (incidence)

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzanymi 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). Z kolei w Europie w 2022 r. odnotowano 124 874 przypadków raka endometrium (współczynnik surowy: 32,3 na 100 tys.

osób), w danych dla Polski wskazano, że w 2022 roku współczynnik surowy zapadalności wyniósł 40,5 na 100 tys. (ASR 18,3 /100 tys.) – odnotowano około 7 877 przypadków raka trzonu macicy, co stanowi 7,9% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory u kobiet.

Chorobowość (*prevalence*)

Według szacunków GLOBOCAN w 2022 r. na świecie żyło ok. 351 tys. (roczny współczynnik 9 /100 tys.), w Europie ok. 110 tys. (28,5 /100 tys.), a w Polsce prawie 7 tys. (35,8 /100 tys., 8,9% wszystkich nowotworów) kobiet z rakiem trzonu macicy.

Umieralność (*mortality*)

Estymowana liczba zgonów na świecie z powodu raka trzonu macicy wyniosła 97 723 (surowy współczynnik umieralności = 2,5 na 100 tys.), w Europie 30 272 zgonów (7,8 na 100 tysięcy osób). Rak trzonu macicy był szóstym co do liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów w Polsce, łącznie odnotowano 2 275 przypadków zgonów z powodu tego nowotworu (11,7 /100 tys.; ASR 3,8 /100 tys.).

Źródło: rejestr GLOBOCAN

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworowych (KRN) w 2022 r. odnotowano 5 995 przypadków zachorowań oraz 1 755 zgonów wśród kobiet z powodu raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce. W opracowaniu na podstawie danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono jednoroczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią chorobowość dla nowotworu trzonu macicy (ICD-10: C54). Liczba kobiet żyjących z chorobą rozpoznaną w 2021 roku wynosiła 5 788, w ciągu poprzedzających 3 lat – 15 403, 5 lat – 24 606 i 10 lat – 44 746.

Źródło: KRN 2025

Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów, stąd nie było możliwe przedstawienie takich danych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (<https://ptgo.pl/>),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- 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/>),
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- Society for the Immunotherapy of Cancer (<https://www.sitcancer.org/>),
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://guidelines.ebmportal.com/>),
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 20.05.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2024 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI 2025 Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Zalecenie praktyki klinicznej National Cancer Institute (NCI) dotyczące opcji leczenia raka endometrium w stadium III, IV i nawrotowym. Opcje terapeutyczne obejmują: • Chirurgię, a następnie chemioterapia lub radioterapia, • Chemioterapię i radioterapię, • Terapię hormonalną, • Terapię biologiczną,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Immunoterapię, - Badania kliniczne. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium w stadium IV jest podyktowane lokalizacją przerzutów i objawami związanymi z lokalizacją choroby. <u>Chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia</u> - Pacjenci z rakiem endometrium w stadium III lub IV są leczeni chirurgicznie, a następnie chemioterapią, radioterapią lub oboma metodami. Badania obserwacyjne wspierają maksymalną operację cytoredukcyjną u pacjentek z chorobą w stadium IV, chociaż wnioski o te należy interpretować ostrożnie ze względu na niewielką liczbę przypadków i prawdopodobny błąd selekcji. - Przez wiele lat radioterapia była standardowym leczeniem uzupełniającym u pacjentek z rakiem endometrium. Jednak kilka randomizowanych badań potwierdziło poprawę przeżywalności w przypadku zastosowania chemioterapii uzupełniającej zamiast radioterapii. - Doksorubicyna była historycznie najbardziej skutecznym stosowanym lekiem przeciwnowotworowym, z użytecznymi, ale tymczasowymi odpowiedziami uzyskanymi aż u 33% pacjentek z nawracającą chorobą. Paklitaksel, w połączeniu z chemioterapią platyną lub jako pojedynczy środek, również wykazuje znaczącą aktywność przeciwnowotworową. <u>Chemioterapia i radioterapia</u> - Pacjenci z nieoperacyjną chorobą spowodowaną przez nowotwór, który rozciąga się na ścianę miednicy, mogą być leczeni kombinacją chemioterapii i radioterapii. - W przypadku pacjentów ze zlokalizowanymi nawrotami (węzły chłonne miednicy i okołoaortalne) lub odległymi przerzutami w wybranych miejscach, radioterapia może być skuteczną terapią paliatywną. Radioterapia miednicy może być lecząca w przypadku czystego nawrotu w pochwie, jeśli wcześniej nie stosowano radioterapii. <u>Terapia hormonalna</u> - Receptory hormonów progesteronu i estrogeny są powszechnie spotykane w tkankach raka endometrium. Odpowiedź na terapię hormonalną jest skorelowana z obecnością i poziomem receptorów hormonalnych oraz stopniem zróżnicowania guza. Pacjentki z guzami, które są pozytywne dla receptorów estrogenowych i progesteronowych, najlepiej reagują na terapię progestagenową. - W przypadku obecności przerzutów odległych, zwłaszcza płucnych, wskazana jest terapia hormonalna. Pacjentki, które nie kwalifikują się ani do zabiegu chirurgicznego, ani do radioterapii, mogą być leczone środkami progestagennymi, najczęściej stosowanymi w terapii hormonalnej. Środki progestagenne dają dobrą odpowiedź przeciwnowotworową u 15% do 30% pacjentek. Odpowiedzi te wiążą się ze znaczną poprawą przeżywalności. Standardowe leki progestagenne obejmują: - hydroksyprogesteron. - medroksyprogesteron. - megestrol. - Inne leki hormonalne wykazały korzyści w leczeniu raka endometrium. Tamoksyfen daje wskaźnik odpowiedzi na poziomie 20% u pacjentek, które nie reagują na standardową terapię progesteronem. - Inhibitory aromatazy zostały również ocenione pod kątem leczenia zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium, chociaż dają one niższy odsetek odpowiedzi niż leki progestagenowe. <u>Terapia biologiczna</u> W leczeniu raka endometrium oceniano kilka leków biologicznych. - Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR) Nowotwory endometrium często wykazują zmiany w szlaku AKT-PI3K, co czyni inhibitory mTOR atrakcyjnym wyborem do badań klinicznych u pacjentek z przerzutami lub nawracającą chorobą. Badania II fazy nad ewerolimusem i ridaforolimusem wykazały głównie stabilizację choroby. Badanie fazy II dotyczące połączenia ewerolimusu i letrozolu wykazało odsetek odpowiedzi na poziomie 32% [poziom dowodu: C3]. - Bewacyzumab Bewacyzumab stosowany jako pojedynczy lek w badaniu fazy II. – ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 13,5% [poziom dowodu: C3]. Stosowano również bewacyzumab w połączeniu z temsirolimusem. <u>Immunoterapia</u> Wraz z opublikowaniem wyników <i>The Cancer Genome Atlas</i> i w miarę zdobywania wiedzy na temat molekularnych czynników raka endometrium, zastosowanie immunoterapii zostało ocenione w leczeniu zaawansowanej i nawracającej choroby. - W badaniu 309/KEYNOTE-775 porównywano połączenie pembrolizumabu (200 mg dożylnie co 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli) i lenwatynibu (20 mg doustnie dziennie) z wybraną przez lekarza chemioterapią: - Przy medianie obserwacji wynoszącej ok. 12 mies. w obu grupach, przeżycie całkowite (OS) było IS dłuższe u grupie pacjentów otrzymującej pembrolizumab i lenwatynib. Korzyść utrzymywała się pomimo statusu MMR. Wśród wszystkich pacjentów mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7,3 mies. w grupie pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab i lenwatynib oraz 3,8 mies. w grupie pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię. Mediana OS wyniosła 18,7 mies. dla pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab i lenwatynib oraz 11,9 mies. dla pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię. [poziom dowodu: A1]. - W randomizowanym badaniu III fazy – KEYNOTE-868 oceniano odpowiedź na pembrolizumab u kobiet z mierzalną chorobą w stadium III lub IVA lub u kobiet z chorobą w stadium IVB lub nawracającą chorobą. Kobiety zostały przydzielone do skojarzenia karboplatyny i paklitakselu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu jako leczenia pierwszego rzutu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Przy medianie obserwacji wynoszącej 12,0 mies., 1-roczny PFS dla pacjentów z guzami dMMR wynosił 74% w grupie pembrolizumabu i 38% w grupie placebo. [poziom dowodu: B1]. - Przy medianie obserwacji wynoszącej 7,9 mies., mediana PFS dla pacjentów z guzami pMMR wyniosła 13,1 mies. w grupie pembrolizumabu i 8,7 mies. w grupie placebo. [poziom dowodu: B1]. - Niezależnie od statusu MMR, pembrolizumab wykazał znaczącą poprawę PFS u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. - W randomizowanym badaniu KEYNOTE-B21 pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem endometrium wysokiego ryzyka w stadium od I do IVA (w tym mięsakerakiem) bez objawów choroby po operacji, otrzymały sześć cykli chemioterapii z opcjonalną EBRT lub cztery cykle chemioterapii, a następnie chemioradioterapię. Pacjentki losowo przydzielone do otrzymywania adiuwantowego pembrolizumabu lub placebo co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie co 6 tygodni przez sześć cykli. Łącznie 66% pacjentek miało chorobę w stadium III lub stadium IVA, 26% miało guza dMMR, a 67% było leczonych radioterapią. - Przy medianie obserwacji wynoszącej 24 mies., 2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (DFS) wynosił 75% w grupie pembrolizumabu i 76% w grupie placebo. [poziom dowodu: B1]. - W kohorcie dMMR 2-letni wskaźnik DFS wynosił 92,4% w grupie pembrolizumabu i 80,2% w grupie placebo. - Żadna inna z góry określona podgrupa nie odniosła korzyści z dodania pembrolizumabu. - W badaniu RUBY udział wzięły kobiety z rakiem endometrium w stadium III, IV lub nawracającym rakiem endometrium wszystkich histologii, niepoddającym się leczeniu. W przeciwieństwie do badań 309/KEYNOTE-775 i NRG-GY018, niektóre pacjentki bez mierzalnej choroby kwalifikowały się do włączenia do badania. Kobiety zostały losowo przydzielone do otrzymywania karboplatyny i paklitakselu z lub bez dostarlimabu (500 mg dożylnie) co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie dostarlimabu podtrzymującego (1000 mg dożylnie co 6 tygodni) przez okres do 3 lat. - Przy medianie obserwacji wynoszącej ok. 2 lata, grupa otrzymująca dostarlimab z ogólnej populacji miała o 36% niższe ryzyko progresji lub zgonu. Grupa otrzymująca dostarlimab z populacji dMMR miała o 72% niższe ryzyko progresji lub zgonu. Podobną korzyść zaobserwowano w OS. [poziom dowodu: B1] Badania kliniczne Wszyscy pacjenci z zaawansowaną chorobą powinni rozważyć badania kliniczne oceniające terapię pojedynczym lekiem lub terapię skojarzoną. Badania schematów niepowodzenia leczenia wykazały wysoki wskaźnik odległych przerzutów w górnej części brzucha i w lokalizacjach pozabrzusznym. Z tego powodu pacjentki z chorobą w stadium III mogą być kandydatkami do innowacyjnych badań klinicznych. Oceniane klinicznie opcje leczenia raka endometrium w stadium IV obejmują następujące leki: - paklitaksel i karboplatyna z metforminą lub bez w stadiach III, IV i nawrotowym raku endometrium (GOG-0286B), - inhibitor PI3K/mTOR w nawrotowym lub przetrwałym raku endometrium (15-079 [NCT02549989]), - ewerolimus i letrozol lub terapia hormonalna w nawracającym lub przetrwałym raku endometrium (GOG-3007), - ewerolimus, letrozol i metformina w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium (2012-0543). Poziom dowódów: A1 – RCT z punktem końcowym w postaci przeżycia całkowitego (OS) od określonego momentu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności specyficznej dla przyczyny. A2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym w postaci OS od określonego momentu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności specyficznej dla przyczyny. A3 – RC z punktem końcowym w postaci jakości życia, która jest dobrze udokumentowana, istotna klinicznie i starannie oceniona. B1 – RCT z punktem końcowym w postaci przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od nawrotu (RFS), przeżycia wolnego od choroby (DFS) lub przeżycia wolnego od progresji (PFS). B2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym w postaci EFS, DFS, PFS lub starannie ocenionej jakości życia. B3 – RCT z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3. B4 – Nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z zaplanowanym porównaniem skuteczności, obejmujące punkt końcowy w postaci OS od określonego momentu, całkowitej śmiertelności, śmiertelności specyficznej dla przyczyny, starannie ocenionej jakości życia, EFS, DFS, PFS lub różnic w odpowiedzi guza. C1 – Serie przypadków lub inne obserwacyjne projekty badawcze, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym w postaci OS od określonego momentu, całkowitej śmiertelności, śmiertelności specyficznej dla przyczyny lub starannie ocenionej jakości życia. C2 – Serie przypadków lub inne obserwacyjne projekty badawcze, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, punktem końcowym w postaci EFS, DFS, RFS lub PFS. C3 – Serie przypadków lub inne obserwacyjne projekty badawcze, z tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3. D – doświadczenia anegdotyczne lub opinie ekspertów.
NCCN 2025 v.3 Konflikt interesów:	Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dotyczące nowotworów macicy, w których przedstawiono oddzielne zalecenia dla nowotworów endometrium Terapia podstawowa leczenie lub adiuwantowe w stadium I-IV): Radiochemioterapia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji	- Preferowane schematy - cisplatyna + radioterapia, a następnie karboplatyna/paklitaksel - Inne zalecane schematy (jeśli cisplatyna i karboplatyna są niedostępne) - kapecytabina/mitomia (kategoria 2B) - gamcytabina (kategoria 2B) - paklitaksel (kategoria 2B) Terapia systemowa - Preferowane schematy - karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (stadia zaawansowania III-IV, za wyjątkiem mięsakoraka) (kategoria 1)^{a,c}, - karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (stadia zaawansowania III-IV) (kategoria 1)^{c,d}, karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (stadia zaawansowania III-IV, tylko z rakiem dMMR) (kategoria 1)^{c,d,e}, - karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (stadia zaawansowania III-IV, pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy)^c, - karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (stadia zaawansowania III-IV z mierzalną chorobą)^c, - karboplatyna/paklitaksel. Pierwsza linia leczenia nawrotowego raka endometrium: - Preferowane schematy - karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (za wyjątkiem mięsakoraka) (kategoria 1)^{1,2}, - karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (kategoria 1)^{1,2}, karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (tylko rak z dMMR) (kategoria 1)^{1,2}, - karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy), - karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1 dla mięsakoraka). - Inne rekomendowane schematy leczenia: - karboplatyna/docetaksel, - karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab. - Przydatne w pewnych okolicznościach (terapia ukierunkowana na biomarkery: po wcześniejszej terapii opartej na platynie, w tym neoadjuwantowej i adjuwantowej): - pacjentki z pMMR: - lenwatinib/pembrolizumab (kategoria 1); - pacjentki z TMB-H: - pembrolizumab; - pacjentki z MSI-H/dMMR: - pembrolizumab; - dostarlimab. Wszystkie rekomendacje należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej. ^aW przypadku stadium III lub IVA z mierzalną chorobą po operacji lub stadium IVB z mierzalną chorobą lub bez niej. Dla pacjentek niespełniających kryteriów kwalifikacji do badania NRG-GY018 należy rozważyć karboplatynę/paklitaksel + pembrolizumab w przypadku guzów dMMR w stadium III–IV (Van Gorp T, et al. Ann Oncol. Published online August 23, 2024). f ^cInhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne zawarte w tym schemacie mogą być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. ^dDla dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym rakiem endometrium: stadium IIIA, IIIB lub IIIC1 z mierzalną chorobą po operacji; stadium IIIC1 z mięsakorakiem, histologią jasnokomórkową, surowiczą lub mieszaną — niezależnie od obecności mierzalnej choroby; oraz stadium IIIC2 lub IV — niezależnie od obecności mierzalnej choroby. ^eDla stadium III z mierzalną chorobą po operacji i stadium IV z mierzalną chorobą lub bez niej. ¹Inhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne zawarte w tym schemacie mogą być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. Należy odnieść się do oryginalnego protokołu badania w celu uzyskania informacji o schematach dawkowania w terapii podtrzymującej ² Dla dorosłych pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium, niezależnie od obecności mierzalnej choroby. Kategoria dowodów: Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Kategoria 3: Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody w NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.
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; FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitama (ang. microsatellite instability-high); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; NCI – National Cancer Institute; TMB-H – nowotwory o wysokim obciążeniu mutacyjnym (ang. tumor mutational burden - high)	

Źródło: AWA OT.423.1.16.2025, NCCN 2025, NCI 2025

Według wytycznych NCCN 2025.v3 w pierwszej linii terapii systemowej raka endometrium w stadium zaawansowanego III-IV, jako jeden z kilku preferowanych schematów, rekomenduje się chemioterapię karboplatiną i paklitaksemem w skojarzeniu z durwalumabem (stadia zaawansowania III-IV tylko nowotwory z dMMR; na podstawie badania DUO-E). Dodatkowo w pierwszej linii leczenia nawrotowego raka endometrium wśród preferowanych schematów, również rekomenduje się chemioterapię karboplatiną i paklitaksemem w skojarzeniu z durwalumabem (tylko nowotwory z dMMR). Wśród pozostałych zalecanych schematów terapii systemowych skojarzonych z chemioterapią wyróżnić można (stadia zaawansowania III-IV): dostarlimab, pembrolizumab (z wyjątkiem mięsakoraka), trastuzumab (pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy), bewacyzumab (z mierzalną chorobą).

Wytyczne NCI 2025 dotyczące opcji leczenia raka endometrium w stadium III, IV i nawrotowym obejmują: chirurgię, chemioterapię i radioterapię, terapię hormonalną, terapię biologiczną, immunoterapię, badania kliniczne. Chorzy z rakiem endometrium w stadium III lub IV są leczeni chirurgicznie, a następnie chemioterapią i/lub radioterapią. W przypadku obecności przerzutów odległych, zwłaszcza płucnych, wskazana jest terapia hormonalna. Pacjentki, które nie kwalifikują się ani do zabiegu chirurgicznego, ani do radioterapii, mogą być leczone środkami progestagennymi (hydroksyprogesteron, medroksyprogesteron, megestrol). Wśród leków biologicznych wskazano w tym inhibitory mTOR, bewacyzumab. W zakresie immunoterapii opisano pembrolizumab (z chemioterapią), pembrolizumab + lenwatinib, dostarlimab. Ponadto wskazano, że u pacjentów z zaawansowaną chorobą należy rozważyć udział w badaniach klinicznych. W dokumencie wśród opcji leczenia nie wymieniono terapii durwalumabem (± olaparyb).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2025 r. poz. 129), 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, dakarbazyne, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina oraz trastuzumab i.v. (w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną);
- W ramach katalogu A, leki dostępne w aptece:
 - goserelinum (wskazanie: nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy), octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe), tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe), medroksyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. hormonalna terapia zastępcza, profilaktyka osteoporozy);
- W ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w leczeniu chorych z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium:

- o w I linii leczenia systemowego: dostarlimab (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii);
- o w kolejnej linii leczenia systemowego: dostarlimab w monoterapii oraz pembrolizumab w monoterapii.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny – skojarzenie karboplatyny i paklitakselu (CP)	<u>Wytyczne kliniczne wskazują</u>, że dla chorych w I linii leczenia choroby zaawansowanej właściwym postępowaniem, stanowiącym standard leczenia jest <u>chemioterapią w skojarzeniu karboplatyna + paklitaksel</u> (PTGO 2023, NCCN 3.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022), a <u>leczenie to jest finansowane w warunkach polskich</u>. Również eksperci ankietowani przez AOTMiT wskazali, że leczenie to stanowi rzeczywistą praktykę kliniczną polską w rozpatrywanej populacji (AOTMiT AWA 109/2024). Z tego względu należy uznać, że dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji – zgodnie z zaleceniami skojarzenie karboplatyny i paklitakselu. Wytyczne wskazują ponadto, że w leczeniu rozważanej populacji docelowej można zastosować <u>dostarlimab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel</u> (NCCN 3.2024). Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/ MSI-H i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego (ChPL Jemperi 2024). Należy jednak zauważyć, że w warunkach polskich leczenie dostarlimabem finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148), ale w monoterapii i dopiero na późniejszym etapie choroby, w II linii leczenia, u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium ≥IIIB) rakiem endometrium, po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę. Dodatkowo, analizy przedkładane do MZ i AOTMiT związane z refundacją leku JEMPERLI w tym wskazaniu prowadzono wyłącznie w oparciu o wyniki badania GARNET, gdzie wśród kryteriów kwalifikacji wskazano konieczność progresji po schemacie z wykorzystaniem platyny i wcześniejsze zastosowanie nie więcej niż dwóch linii terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej (Oaknin 2022). W chwili obecnej dostępne są już co prawda dane z badania RUBY, gdzie oceniano dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel w identycznej jak durwalumab populacji, czyli w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub przerzutowego raka endometrium u chorych wcześniej nieleczonych systemowo (Mirza 2023, Mirza 2024, Powell 2024), ale <u>nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji, gdyż w chwili obecnej [przyp.: na dzień złożenia wniosku] nie jest technologią finansowaną ze środków publicznych, stanowiącą rzeczywistą praktykę kliniczną w ocenianej populacji docelowej</u>.	Wybór chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny z paklitaksellem jest zasadny. Za technologię opcjonalną należy uznać również dostarlimab, ze względu na jego refundację w PL B.148. w pierwszej linii leczenia od 1 kwietnia 2025 r. (Komentarz pod tabelą)

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (31.10.2024 r.) wybór chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel) jako komparatora był zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz polską sytuacją refundacyjną (chemioterapia podlega finansowaniu w ocenianym wskazaniu). Niemniej najnowsze wytyczne wskazują również, że w leczeniu części pacjentów populacji docelowej można zastosować dostarlimab oraz pembrolizumab stosowane w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel (NCCN 2025).

Jak wskazano w uzasadnieniu wnioskodawcy, na dzień złożenia wniosku dostarlimab (produkt Jemperi) w I linii leczenia nie był refundowany, jednakże od 1 kwietnia br. w ramach programu B.148 w pierwszej linii leczenia dostępny jest *dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii*. Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący program B.148 dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem stanowi technologię opcjonalną dla wnioskowanej technologii w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability high, MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zvalidowanego testu.

Ponadto, równolegle do niniejszej oceny w AOTMiT jest prowadzona ocena dla leku pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem (Keytruda, AWA OT.423.1.16.2025, BIP 32/2025), który również stanowi potencjalną technologię opcjonalną dla ocenianej interwencji.

W związku z powyższymi, w wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę na obie potencjalne technologie opcjonalne i zwrócono się z prośbą o uwzględnienie ich w analizach jako komparatora w przypadku dostarlimabu oraz pembrolizumabu jako komparatora dodatkowego. W uzupełnieniu analiz

wnioskodawcy przychyłono się do prośby Agencji i przekazano oszacowania kliniczne i ekonomiczne poszerzono o dodatkowe komparatory.

Uwagę zwraca fakt, że w wytycznych NCCN 2025 jako jedną z opcji preferowanego w pierwszej linii leczenia nawrotowego raka wskazano również trastuzumab z zastrzeżeniem do stosowania u pacjentów z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakerakiem macicy. Trastuzumab i.v. (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną) jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54. Istnieją doniesienia, które wskazują na to, że mutacje HER2 oraz dMMR mogą współistnieć u pacjenta z rakiem endometrium (Allen 2024). Niejasnym jest, czy terapię trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną można traktować jako komparator, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (wytyczne AOTMiT). W AWA Jemperli OT.423.1.42.2024 (ocena w populacji dMMR/MSI-H) ekspert kliniczny prof. Krzysztof Nowosielski wskazał, że trastuzumab jest stosowany w raku surowiczym HER-dodatnim FIGO III-IV u około 2% wszystkich pierwotnych raków endometrium (wskazano również, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej wówczas technologii, tj. dostarlimabu, nie zmieni się odsetek pacjentów stosujących trastuzumab).

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 była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego durwalumabu (IMFINZI) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem (LYNPARZA) w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR).

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- wiek 18 lat i powyżej; - potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; - niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii; - potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zvalidowanym testem: - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemio-terapią zawierającą platynę a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability high, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego, - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemio-terapią zawierającą platynę a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite stable; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;	- rak endometrium o typie histologicznym mięsaka endometrialnego; - stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego choroby w stadium zaawansowanym/przerzutowym (z wyjątkiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego jako leczenie uzupełniające w przypadku kwalifikacji chorych na nawrotowego raka endometrium); - stan sprawności >2 według skali ECOG; - dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na status badania genetycznego przy wyborze leczenia podtrzymującego pod warunkiem prezentacji wyników w docelowych podgrupach	-

	wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne		
Interwencja	durwalumab [DUR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem [CP] stosowany zgodnie z aktualną ChPL IMFINZI, po którym następuje leczenie podtrzymujące: - durwalumabem w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) [grupa DUR+CP] - durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem [OLA] w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) [grupa DUR+OLA+CP]	durwalumab stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL	-
Komparatory	- chemioterapia standardowa – skojarzenie karboplatyna + paklitaksel [CP]; - dostarlimab [DOR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (w populacji pacjentek z dMMR/MSIH); - pembrolizumab [PEM] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumab w monoterapii	komparator inny niż określony	-
Punkty końcowe	- skuteczność: - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie bez progresji (PFS) - odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, StD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do zastosowania kolejnej terapii lub zgonu (TFST, TSST) - jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)	
Typ badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach; - badania in vitro, badania na zwierzętach; - analizy ekonomiczne; - opisy przypadków, serie przypadków; - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu (nie włączano doniesień konferencyjnych dotyczących badań nieposiadających publikacji pełnotekstowych)	-
Inne kryteria	publikacje w języku polskim lub angielskim	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21.10.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.05.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli siedem badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy oraz sześć badań

opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Ich wyniki zamieszczono w rozdziale 4.2.2.1. niniejszej AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją **DUO-E** porównujące durwalumab (DUR) + dwulekowa chemioterapia standardowa oparta na platynach (CP) + leczenie podtrzymujące (DUR +/- OLA) z CP oraz 3 badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego: RUBY 1 i RUBY 2 (porównanie z dostarlimabem) oraz NRG-GY018 (porównanie z pembrolizumabem).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
DUO-E Westin 2024 Baurian 2024, Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a., EPAR 2024 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca	- wieloośrodkowe, - 3-ramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - hipoteza: superiority, - okres obserwacji: >12 mies. w momencie odcięcia danych dla analizy opisanej w publikacji Westin 2024 (12.04.2023) - interwencje: Grupa A: CP+DUR, następnie podtrzymując DUR+OLA placebo Grupa B: CP+DUR następnie podtrzymując DUR+OLA placebo Grupa C: CP+DUR placebo następnie podtrzymując placebo	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> • Wiek ≥ 18 lat • Histologicznie potwierdzona diagnoza nabłonkowego raka endometrium; dozwolone były wszystkie typy histologiczne, w tym mięsaki, ale mięsaki (sarcoma) nie były dozwolone • Rak endometrium w jednej z następujących kategorii: - Nowo zdiagnozowana choroba w stadium III (mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST [wersja 1.1] po operacji lub biopsji diagnostycznej) - Nowo zdiagnozowana choroba w stadium IV (niezależnie od statusu po operacji lub biopsji diagnostycznej) - Nawrót choroby (mierzalna lub niemierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1), w przypadku, gdy możliwość wyleczenia samą operacją lub w połączeniu z innymi metodami jest mała. • Brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego 1. linii. Dla pacjentek z chorobą nawrotową dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe tylko wtedy, gdybyło ono podawane w kontekście adiuwantowym (jako część wstępnego/adiuwantowego leczenia przeciwnowotworowego, które może być równoczesne lub następujące po chemoradioterapii) i upłynęło co najmniej 12 mies. od daty ostatniej dawki systemowego leczenia przeciwnowotworowego do daty kolejnego nawrotu. • Stan sprawności ECOG 0 lub 1 • Kobiety po menopauzie lub z dowodami na brak ciąży: negatywny test ciążowy z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed 1. dniem 1. cyklu i potwierdzony przed leczeniem w 1. dniu 1. cyklu. Kobiety będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 mies. bez alternatywnej przyczyny medycznej. Następujące wymagania wiekowe mają zastosowanie: <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 238 Grupa B: 239 Grupa C: 241	<u>Pierwszorzędowe:</u> • PFS w ocenie badacza <u>Drugorzędowe:</u> • Przeżycie całkowite • Ocena jakości życia (QLQ-C30) • Odpowiedź na leczenie • Czas do zakończenia leczenia (TDT, ang. time to discontinuation of treatment) • Czas do 1. kolejnej terapii (TFST, ang. time to first subsequent treatment) • Czas 2. przeżycia wolnego od progresji (PFS2) • Czas do 2. kolejnej terapii (TSST, ang. time to second subsequent treatment) • Bezpieczeństwo

CP – karboplatyna + paklitaksel; DUR – durwalumab; OLA - olaparyb

Szczegółowy opis badania DUO-E znajduje się w rozdziale 13.7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w dokumencie „Załącznik nr 1. Odpowiedzi na

uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa z dnia 14 maja 2025 r. (znak sprawy: OT.423.1.17.2025.04.TG).”

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy analizie najważniejszych punktów końcowych ocenianych w badaniu DUO-E wnioskodawca przeprowadził przy pomocy narzędzia RoB2 – jej wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu DUO-E, narzędzie RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach oceniono jako niskie. Agencja zweryfikował ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę – nie stwierdzono rozbieżności.

Ograniczenia jakości badania według wnioskodawcy:

- Docelowymi populacjami przyjętymi w analizie, zgodnie z ostateczną rejestracją ocenianych interwencji, są pacjentki z dMMR dla schematu leczenia DUR+CP oraz pacjentki pMMR dla schematu DUR+OLA+CP. W badaniu DUO-E warunkiem randomizacji była dostępność wyniku badania MMR, ale leczenie przypisywano bez względu na status MMR (ostateczna rejestracja w poszczególnych populacjach MMR została zdefiniowana na podstawie wyników badania). Analizy w podgrupach MMR były jednak wstępnie zaplanowane w protokole badania i nie miały charakteru eksploracyjnego, natomiast status MMR był jednym z czynników stratyfikacji przy randomizacji. Dodatkowym ograniczeniem może być także niższa liczebność populacji dMMR, która stanowiła około 20% całej badanej populacji w DUO-E, co przekłada się na niższą moc statystyczną i trudności w osiągnięciu istotności statystycznej w tej pod-grupie;
- W badaniu DUO-E nie włączano pacjentek z ECOG 2;
- W badaniu DUO-E zaplanowano ocenę jakości życia pacjentek, ale w ramach publikacji Westin 2024 nie raportowano wyników tej oceny, podano jedynie informację, że ocena jakości życia jest prowadzona i zostanie opublikowana w późniejszym terminie; wyniki oceny jakości życia w ograniczonym zakresie (jedynie dwa kwestionariusze QLQ-C30 oraz QLQ-E24, ocena tylko w populacji ITT) odnaleziono w raporcie EPAR 2024, ale szczątkowe raportowanie jedynie na wykresach ograniczają wiarygodność tych analiz;
- W badaniu DUO-E dane odnośnie przeżycia całkowitego były niedojrzałe, co szczególnie ogranicza możliwość uzyskania statystycznie istotnych wyników w mniejszej liczebnościowo populacji pacjentek z dMMR.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wyniki w badaniu DUO-E dotyczące skuteczności nie zostały przedstawione oddzielnie dla fazy chemioterapii i fazy podtrzymującej, w związku z tym wpływ fazy chemioterapii i fazy podtrzymującej na odpowiedź na leczenie pozostaje nieznany;
- brak wartości p-value dla porównań w subpopulacjach (pMMR/dMMR)

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W ramach prowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z następowym leczeniem podtrzymującym w docelowej populacji chorych – badanie RCT DUO-E; brak innych badań eksperymentalnych oraz brak informacji odnośnie skuteczności leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Było to jednak badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, o odpowiedniej liczebności, które uzyskało bardzo dobrą jakość wg skali Jadad (5/5), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Porównania z dostarlimabem oraz pembrolizumabem mają charakter porównań pośrednich (metaanaliza sieciowa)

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- **PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z CHEMIOTERAPIĄ STANDARDOWĄ (badanie DUO-E)**

W tym porównaniu komparator stanowiła chemioterapia standardowa czyli skojarzenie karboplatyny i paklitakselu (CP)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy było głównym punktem końcowym badania DUO-E. W momencie odcięcia danych dla analizy przedstawionej w publikacji Westin 2024 (12.04.2023) odnotowano łącznie 312 zdarzeń dla porównania DUR+CP vs CP oraz 299 dla porównania DUR+OLA+CP vs CP. W momencie analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 (zakres: 0,0-29,1) mies. w grupie durwalumabu, 15,4 (zakres: 0,0-31,7) miesięcy w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 (zakres: 0,0-31,6) w grupie kontrolnej CP.

Tabela 11. PFS w ocenie badacza; badanie DUO-E (Westin 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	15 (32,6%)	25 (51,0%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (95% CI) vs CP^	0,42 (0,22; 0,80)	
6-miesięczne PFS (95% CI)	90,6% (76,9%; 96,4%)	73,1% (56,6%; 84,2%)
12-miesięczne PFS (95% CI)	67,9% (51,1%; 80,0%)	43,3% (27,3%; 58,3%)
18-miesięczne PFS (95% CI)	67,9% (51,1%; 80,0%)	31,7% (16,7%; 47,9%)
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	108 (56,5%)	148 (77,1%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (95% CI) vs CP^	0,57 (0,44; 0,73)	
6-miesięczne PFS (95% CI)	83,1% (77,0%; 87,7%)	84,4% (78,4%; 88,9%)
12-miesięczne PFS (95% CI)	59,4% (52,0%; 66,0%)	40,8% (33,6%; 47,8%)
18-miesięczne PFS (95% CI)	42,0% (34,1%; 49,6%)	20,0% (14,1%; 26,7%)

^ w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,97 (95% CI: 0,49; 1,98), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,76 (95% CI: 0,59; 0,99).

W populacji pacjentek z dMMR, durwalumab dodany do chemioterapii opartej na platynie, a następnie stosowany w leczeniu podtrzymującym, istotnie zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie, w porównaniu z zastosowaniem samej ChT: HR=0,42 (95%CI: 0,22; 0,80). Mediana PFS w grupie DUR+CP nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 7,0 (95%CI: 6,7; 14,8) mies. Szacowane przeżycie pacjentek bez zdarzeń progresji po 18 mies. wynosiło 67,9% (95%CI: 51,1%; 80,0%) w grupie durwalumabu oraz 31,7% (95%CI: 16,7%; 47,9%) w grupie kontrolnej.

Podobnie, pacjentki z pMMR uzyskiwały istotną korzyść z zastosowania schematu DUR+OLA+CP, w porównaniu do stosowania samej ChT – schemat ten istotnie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w stosunku do samej chemioterapii, HR=0,57 (95%CI: 0,44; 0,73), a mediana PFS była dłuższa wśród pacjentek otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią o około 5 mies. w porównaniu z samą chemioterapią: 15,0 (95%CI: 12,4; 18,0) vs 9,7 (95%CI: 9,2; 10,1) mies. Szacowany odsetek pacjentek przeżywających dłużej niż 18 mies. bez zdarzeń progresji lub zgonu był ponad dwukrotnie większy u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie chemioterapię: 42,0% (95%CI: 34,1%; 49,6%) vs 20,0% (95%CI: 14,1%; 26,7%).

Tabela 12. PFS w populacji ITT; badanie DUO-E (Westin 2024).

Oceniany element	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Populacja ITT, ocena badacza (główny punkt końcowy)			
Liczba pacjentów	239	238	241
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	126 (52,7%)	139 (58,4%)	173 (71,8%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	15,1 (12,6; 20,7)	10,2 (9,7; 14,7)	9,6 (9,0; 9,9)
HR (95% CI) vs CP	0,55 (0,43; 0,69), p<0,0001	0,71 (0,57; 0,89), p=0,003	-
HR (95% CI) vs DUR+CP	0,78 (0,61; 0,99)	-	-
6-miesięczne PFS (95% CI)	83,9% (78,6%; 88,0%)	83,8% (78,4%; 88,0%)	82,5% (76,9%; 86,8%)
12-miesięczne PFS (95% CI)	61,5% (54,9%; 67,4%)	48,5% (41,8%; 54,9%)	41,1% (34,6%; 47,5%)
18-miesięczne PFS (95% CI)	46,3% (39,2%; 53,0%)	37,8% (31,0%; 44,5%)	21,7% (16,0%; 27,9%)
Populacja ITT, ocena niezależnej komisji (analiza wrażliwości)			
Liczba pacjentów	239	238	241
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	104 (43,5%)	123 (51,7%)	149 (61,8%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (15,0; NO)	12,6 (9,9; 18,0)	9,6 (8,8; 10,2)
HR (95% CI) vs CP	0,55 (0,42; 0,70)	0,74 (0,58; 0,94)	-

Zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji, obserwowano istotną statystycznie korzyść w obu ocenianych schematach zawierających durwalumab, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. W przypadku schematu DUR+OLA+CP, hazard względny PFS względem grupy kontrolnej wynosił 0,55 (95%CI: 0,43; 0,69), p<0,0001, natomiast w przypadku porównania schematu DUR+CP z grupą kontrolną, hazard wynosił 0,71 (95%CI: 0,57; 0,89), p=0,003. Wyniki oceny niezależnej komisji były zbliżone i prowadziły do takich samych wniosków. Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych potwierdzały wyniki obserwowane w całej populacji ITT.

Analiza w podgrupach populacji dMMR

Tabela 13. PFS - analiza w wybranych podgrupach, populacja dMMR; badanie DUO-E (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).

Cecha	Podgrupa	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ogółem	-	15/46 (32,6%)	25/49 (51,0%)	0,64 (0,39; 1,05) p = 0,0780	-0,18 (-0,38; 0,01) p=0,0639	0,42 (0,22; 0,80)
Status choroby	Nowo diagnozowana	8/22 (36,4%)	12/24 (50,0%)	0,73 (0,37; 1,44) p = 0,3604	-0,14 (-0,42; 0,15) p=0,3460	0,43 (0,17; 1,05)
	Nawrotowa	7/24 (29,2%)	13/25 (52,0%)	0,56 (0,27; 1,16) p = 0,1197	-0,23 (-0,50; 0,04) p = 0,0940	0,42 (0,16; 1,03)
Grupa wiekowa	<65	7/25 (28,0%)	13/25 (52,0%)	0,54 (0,26; 1,12) p = 0,0978	-0,24 (-0,50; 0,02) p = 0,0740	0,41 (0,15; 1,01)
	≥65	8/21 (38,1%)	12/24 (50,0%)	0,76 (0,39; 1,50) p = 0,4306	-0,12 (-0,41; 0,17) p = 0,4184	0,37 (0,14; 0,94)
Status HRRm	Obecne HRRm	4/12 (33,3%)	8/15 (53,3%)	0,63 (0,25; 1,58) p = 0,3218	-0,20 (-0,57; 0,17) p = 0,2858	-
	Brak HRRm	7/17 (41,2%)	11/21 (52,4%)	0,79 (0,39; 1,58) p = 0,5000	-0,11 (-0,43; 0,20) p = 0,4882	-
	Nieznany	4/17 (23,5%)	6/13 (46,2%)	0,51 (0,18; 1,44) p = 0,2037	-0,23 (-0,56; 0,11) p = 0,1893	-

Cecha	Podgrupa	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Nadekspresja PD-L1	Obecna	12/37 (32,4%)	20/39 (51,3%)	0,63 (0,36; 1,10) p = 0,1067	-0,19 (-0,41; 0,03) p = 0,0896	0,41 (0,19; 0,84)
	Brak	3/8 (37,5%)	4/8 (50,0%)	0,75 (0,24; 2,33) p = 0,6183	-0,13 (-0,61; 0,36) p = 0,6115	-
	Nieznany status	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	0,50 (0,04; 7,10) p = 0,6087	-0,50 (-1,32; 0,32) p = 0,2348	-
Histologia	Endometroidalna	10/33 (30,3%)	21/41 (51,2%)	0,59 (0,33; 1,08) p = 0,0851	-0,21 (-0,43; 0,01) p = 0,0613	0,41 (0,18; 0,85)
	Surowicza	1/2 (50,0%)	0/2 (0,0%)	3,00 (0,19; 47,96) p = 0,4373	0,50 (-0,21; 1,21) p = 0,1649	-
	Inna	4/11 (36,4%)	4/6 (66,7%)	0,55 (0,21; 1,43) p = 0,2183	-0,30 (-0,78; 0,17) p = 0,2086	-
Histologiczny stopień zaawansowania	Niski (G1+G2)	10/28 (35,7%)	16/33 (48,5%)	0,74 (0,40; 1,35) p = 0,3250	-0,13 (-0,37; 0,12) p = 0,3092	0,54 (0,23; 1,17)
	Wysoki (G3)	3/14 (21,4%)	8/12 (66,7%)	0,32 (0,11; 0,95) p = 0,0394	-0,45 (-0,79; -0,11) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0096	-
Stopień sprawności wg ECOG	0	5/23 (21,7%)	16/29 (55,2%)	0,39 (0,17; 0,91) p = 0,0302	-0,33 (-0,58; -0,09) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0081	0,30 (0,10; 0,78)
	1	10/23 (43,5%)	9/20 (45,0%)	0,97 (0,49; 1,89) p = 0,9201	-0,02 (-0,31; 0,28) p = 0,9202	-
Stopień zaawansowania wg FIGO	III	1/7 (14,3%)	2/3 (66,7%)	0,21 (0,03; 1,56) p = 0,1279	-0,52 (-1,12; 0,07) p = 0,0834	-
	IV	7/15 (46,7%)	10/21 (47,6%)	0,98 (0,49; 1,98) p = 0,9551	-0,01 (-0,34; 0,32) p = 0,9550	-
Status mutacji BRCA (<i>Van Nieuwenhuysen 2024a</i>)	Mutacja BRCA	6/14 (42,9%)	6/9 (66,7%)	0,64 (0,30; 1,38) p = 0,2552	-0,24 (-0,64; 0,16) p = 0,2464	-
	Brak mutacji BRCA	7/24 (29,2%)	15/32 (46,9%)	0,62 (0,30; 1,28) p = 0,1992	-0,18 (-0,43; 0,07) p = 0,1666	0,48 (0,18; 1,15)
	Nieznany status	2/8 (25,0%)	4/8 (50,0%)	0,50 (0,13; 2,00) p = 0,3270	-0,25 (-0,71; 0,21) p = 0,2850	-

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych podgrupach obserwowano spójny kierunek efektu, co w całej populacji dMMR, i w części analiz efekt był istotny statystycznie, podobnie jak w całej populacji dMMR. Z uwagi na małą liczebność niektórych wariantów oceny, nie dla każdej podgrupy udało się wyznaczyć wartość hazardu względnego.

Analiza w podgrupach populacji pMMR

Tabela 14. PFS - analiza w wybranych podgrupach, populacja pMMR; badanie DUO-E (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).

Cecha	Podgrupa	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ogółem	-	108/191 (56,5%)	148/192 (77,1%)	0,73 (0,63; 0,85) p < 0,0001	-0,21 (-0,30; -0,11) NNT = 5 (4; 9), p < 0,0001	0,57 (0,44; 0,73)
Status choroby	Nowo diagnozowana	48/92 (52,2%)	69/91 (75,8%)	0,69 (0,55; 0,86) p = 0,0013	-0,24 (-0,37; -0,10) NNT = 5 (3; 10), p = 0,0006	0,46 (0,31; 0,66)
	Nawrotowa	60/99 (60,6%)	79/101 (78,2%)	0,77 (0,64; 0,94) p = 0,0082	-0,18 (-0,30; -0,05) NNT = 6 (4; 20), p = 0,0059	0,69 (0,49; 0,96)
Grupa wiekowa	<65	60/101 (59,4%)	77/99 (77,8%)	0,76 (0,63; 0,93) p = 0,0061	-0,18 (-0,31; -0,06) NNT = 6 (4; 18), p = 0,0043	0,65 (0,46; 0,91)
	≥65	48/90 (53,3%)	71/93 (76,3%)	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,0017	-0,23 (-0,36; -0,10) NNT = 5 (3; 11), p = 0,0008	0,49 (0,33; 0,71)
Status HRRm	Obecne HRRm	11/21 (52,4%)	15/17 (88,2%)	0,59 (0,38; 0,92) p = 0,0211	-0,36 (-0,62; -0,10) NNT = 3 (2; 11), p = 0,0075	0,25 (0,10; 0,58)
	Brak HRRm	70/118 (59,3%)	85/111 (76,6%)	0,77 (0,65; 0,93) p = 0,0058	-0,17 (-0,29; -0,05) NNT = 6 (4; 19), p = 0,0043	0,62 (0,45; 0,86)
	Nieznany	27/52 (51,9%)	48/64 (75,0%)	0,69 (0,51; 0,93) p = 0,0154	-0,23 (-0,40; -0,06) NNT = 5 (3; 18), p = 0,0087	0,58 (0,36; 0,93)
Nadekspresja PD-L1	Obecna	54/112 (48,2%)	94/124 (75,8%)	0,64 (0,51; 0,79) p < 0,0001	-0,28 (-0,40; -0,16) NNT = 4 (3; 7), p < 0,0001	0,44 (0,31; 0,61)
	Brak	52/73 (71,2%)	53/67 (79,1%)	0,90 (0,74; 1,09) p = 0,2816	-0,08 (-0,22; 0,06), p = 0,2784	0,87 (0,59; 1,28)

Cecha	Podgrupa	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
	Nieznany status	2/6 (33,3%)	1/1 (100,0%)	0,48 (0,13; 1,71) p = 0,2544	-0,67 (-1,36; 0,03), p=0,0609	-
Histologia	Endometroidalna	56/107 (52,3%)	71/98 (72,5%)	0,72 (0,58; 0,90) p = 0,0035	-0,20 (-0,33; -0,07) NNT= 5 (4; 14), p = 0,0023	0,60 (0,42; 0,85)
	Surowicza	24/42 (57,1%)	43/52 (82,7%)	0,69 (0,52; 0,92) p = 0,0125	-0,26 (-0,44; -0,07) NNT= 4 (3; 14), p = 0,0058	0,46 (0,27; 0,76)
	Inna	28/42 (66,7%)	34/42 (81,0%)	0,82 (0,64; 1,07) p = 0,1423	-0,14 (-0,33; 0,04) p = 0,1313	0,64 (0,38; 1,06)
Histologiczny stopień zaawansowania	Niski (G1+G2)	48/90 (53,3%)	64/87 (73,6%)	0,73 (0,58; 0,91) p = 0,0063	-0,20 (-0,34; -0,06) NNT=5 (3; 16), p = 0,0042	0,68 (0,46; 0,98)
	Wysoki (G3)	45/77 (58,4%)	66/84 (78,6%)	0,74 (0,60; 0,93) p = 0,0081	-0,20 (-0,34; -0,06) NNT= 5 (3; 17), p = 0,0051	0,46 (0,31; 0,67)
Stopień sprawności wg ECOG	0	74/135 (54,8%)	96/127 (75,6%)	0,73 (0,60; 0,87) p = 0,0005	-0,21 (-0,32; -0,10) NNT= 5 (4; 11), p = 0,0003	0,61 (0,45; 0,82)
	1	34/56 (60,7%)	52/65 (80,0%)	0,76 (0,60; 0,97) p = 0,0262	-0,19 (-0,35; -0,03) NNT=6 (3; 32), p=0,0186	0,49 (0,31; 0,77)
Stopień zaawansowania wg FIGO	III	4/11 (36,4%)	7/10 (70,0%)	0,52 (0,22; 1,25) p = 0,1450	-0,34 (-0,74; 0,07) p = 0,1009	-
	IV	42/78 (53,9%)	61/79 (77,2%)	0,70 (0,55; 0,88) p = 0,0030	-0,23 (-0,38; -0,09) NNT=5 (3; 12), p=0,0015	0,49 (0,33; 0,72)
Status mutacji BRCA (Van Nieuwenhuysen 2024a)	Mutacja BRCA	7/14 (50,0%)	11/13 (84,6%)	0,59 (0,33; 1,05) p = 0,0718	-0,35 (-0,67; -0,02) NNT=3 (2; 53), p=0,0381	-
	Brak mutacji BRCA	87/152 (57,2%)	116/149 (77,9%)	0,74 (0,63; 0,86) p = 0,0002	-0,21 (-0,31; -0,10) NNT=5 (4; 10), p<0,0001	0,57 (0,43; 0,75)
	Nieznany status	14/25 (56,0%)	21/30 (70,0%)	0,80 (0,53; 1,22) p = 0,2966	-0,14 (-0,39; 0,11) p = 0,2809	0,74 (0,37; 1,45)

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Kierunek efektu obliczonego w poszczególnych podgrupach był spójny z tym obserwowanym dla całej analizowanej populacji pMMR i w większości przypadków, podobnie jak w całej populacji pMMR, wynik był znamieny statystycznie. Wyniki analizy w podgrupach potwierdzały więc korzystny, istotny efekt durwalumabu w zmniejszaniu ryzyka progresji lub zgonu w danym czasie.

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza interim przeżycia całkowitego w ramach badania DUO-E została przeprowadzona w momencie wykonania głównej analizy PFS – dane w momencie tej analizy nie były dojrzałe, ogółem do momentu odcięcia danych odnotowano jedynie 199 (28%) zgonów w całej analizowanej populacji. W przypadku pacjentów poddanych ocenie OS w ramach tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 (zakres: 2,1-33,0) mies. w grupie DUR+CP, 18,7 (zakres: 1,1-33,4) mies. w grupie DUR+OLA+CP, oraz 18,6 (zakres: 0,5-32,9).

Tabela 15. Przeżycie całkowite w populacjach dMMR oraz pMMR; badanie DUO-E (Baurian 2024)

Populacja	Oceniany element	Interwencja	Kontrola
dMMR DUR+CP vs CP	Liczba pacjentów	46	49
	Zdarzenia zgonu, n (%)	7 (15,2%)	18 (36,7%)
	Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	23,7 (16,9; NO)
	HR (95% CI) vs CP^	0,34 (0,17; 0,79)	
	12-miesięczne OS (95% CI)	91,2%	74,4%
	18-miesięczne OS (95% CI)	86,1%	65,8%
pMMR DUR+OLA+CP vs CP	Liczba pacjentów	191	192
	Zdarzenia zgonu, n (%)	46 (24,1%)	64 (33,3%)
	Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,9 (25,1; NO)
	HR (95% CI) vs CP^	0,69 (0,47; 1,00)	
	12-miesięczne OS (95% CI)	87,3%	81,0%
	18-miesięczne OS (95% CI)	76,9%	69,9%

^ w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,84 (95% CI: 0,27; 2,52), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,75 (95% CI: 0,51; 1,11).

W populacji pacjentek z deficytem MMR, w której porównano terapię durwalumabem skojarzoną z chemioterapią z samą chemioterapią, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu durwalumabu: HR=0,34 (95%CI: 0,17; 0,79), liczba zdarzeń zgonu 15,2% vs 36,7%. Mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 23,7 (95%CI: 16,9; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 86,1% w DUR+CP oraz 65,8% w CP.

Wśród pacjentek z pMMR, otrzymujących schemat durwalumabu skojarzonego z olaparybem (dodanych do chemioterapii) w porównaniu z samą chemioterapią obserwowano 24,1% vs 33,3% zgonów, różnice między grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej: HR=0,69 (95%CI: 0,47; 1,00). Mediana przeżycia w grupie ocenianej interwencji nie została osiągnięta, natomiast w grupie chemioterapii wynosiła 25,9 (95%CI: 25,1; NO) mies. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 76,9% w DUR+CP+OLA oraz 69,9% w CP.

Tabela 16. Przeżycie całkowite w populacji ITT; badanie DUO-E (Westin 2024).

Populacja	Oceniany element	Interwencja	Kontrola
ITT DUR+CP vs CP	Liczba pacjentów	238	241
	Zdarzenia zgonu, n (%)	65 (27,3%)	82 (34,0%)
	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,9 (23,9; NO)
	HR (95% CI) vs CP^	0,77 (0,56; 1,07), p = 0,120	
	6-miesięczna OS (95% CI)	93,7%	91,2%
	12-miesięczna OS (95% CI)	84,2%	79,7%
	18-miesięczna OS (95% CI)	74,6%	69,0%
ITT DUR+OLA+CP vs CP	Liczba pacjentów	239	241
	Zdarzenia zgonu, n (%)	52 (21,8%)	82 (43,0%)
	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,9 (23,9; NO)
	HR (95% CI) vs CP^	0,59 (0,42; 0,83), p = 0,003	
	6-miesięczne OS (95% CI)	95,8%	91,2%
	12-miesięczne OS (95% CI)	93,7%	79,7%
	18-miesięczne OS (95% CI)	79,4%	69,0%

^ w porównaniu ramion DUR+OLA+CP vs DUR+CP w populacji ITT HR = 0,77 (95% CI: 0,53; 1,10).

W całej analizowanej populacji badania DUO-E nie obserwowano znamienych różnic w przeżyciu pacjentek pomiędzy grupą otrzymującą schemat DUR+CP a grupą kontrolną, HR=0,77 (95%CI: 0,56; 1,07), p=0,120, natomiast w porównaniu schematu DUR+OLA+CP z samą chemioterapią odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w danym czasie: HR=0,59 (95%CI: 0,42; 0,83), p=0,003.

• Analiza w podgrupach populacji dMMR

Tabela 17. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie DUO-E (EPAR 2024).

Podgrupa		DUR+CP n/N (%) mediana (95%CI)	CP n/N (%) mediana (95%CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)#
Ogółem	-	7/46 (15,2%) NO (NO; NO)	18/49 (36,7%) 23,7 (16,9; NO)	0,41 (0,19; 0,90) p=0,0258	-0,22 (-0,39; -0,04) NNT=5 (3; 23), p=0,0133	0,34 (0,13; 0,79)^
Nadekspresja PD-L1	Obecna	3/37 (8,1%) NO (NO; NO)	16/39 (41,0%) 23,7 (15,5; NO)	0,20 (0,06; 0,62) p=0,0056	-0,33 (-0,51; -0,15) NNT=4 (2; 7), p=0,0003	0,26 (0,08; 0,66)
	Brak	2/8 (25,0%) NO (NO; NO)	1/8 (12,5%) NO (NO; NO)	2,00 (0,22; 17,89) p=0,5353	0,13 (-0,25; 0,50), p=0,5164	-
Status HRRm	Obecne	3/12 (25,0%) NO (NO; NO)	3/15 (20,0%) NO (NO; NO)	1,25 (0,31; 5,11) p=0,7562	0,05 (-0,27; 0,37), p=0,7578	-
	Brak	1/17 (5,9%) NO (NO; NO)	10/21 (47,6%) 20,3 (7,6; NO)	0,12 (0,02; 0,87) p=0,0359	-0,42 (-0,66; -0,18) NNT=3 (2; 6), p=0,0007	-

Podgrupa		DUR+CP n/N (%) mediana (95%CI)	CP n/N (%) mediana (95%CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)#
Status mutacji BRCA	Nieznany	3/17 (17,7%) NO (NO; NO)	5/13 (38,5%) NO (NO; NO)	0,46 (0,13; 1,58) p=0,2166	-0,21 (-0,53; 0,11), p=0,2032	-
	Obecna	2/5 (40,0%) NO (NO; NO)	2/5 (40,0%) 23,7 (5,9; NO)	1,00 (0,22; 4,56) p=1,0000	0,00 (-0,61; 0,61), p=1,0000	-
	Brak	2/24 (8,3%) NO (NO; NO)	11/31 (35,5%) NO (NO; NO)	0,23 (0,06; 0,96) p=0,0439	-0,27 (-0,47; -0,07) NNT=4 (3; 15), p=0,0083	-
	Nieznany	3/17 (17,7%) NO (NO; NO)	5/13 (38,5%) NO (NO; NO)	0,46 (0,13; 1,58) p=0,2166	-0,21 (-0,53; 0,11) p=0,2032	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ raportowany w dokumencie EPAR 2024 HR dla całej analizowanej populacji różni się nieco od wartości podanej w publikacji, w zakresie dolnego przedziału ufności (0,17 w doniesieniu Baurian 2024 vs 0,13 w dokumencie EPAR 2024), przy takiej samej ra-portowanej liczbie zdarzeń i medianach przeżycia; rozbieżności nie wpływają na interpretację wyniku.

hazardy względne w tej analizie nie były prezentowane, jeśli liczba zdarzeń dla danego porównania była niższa niż 20.

Ogółem, w większości podgrup obserwowano podobne zależności, co w całej analizowanej populacji – w grupie otrzymującej terapię skojarzoną durwalumabu i chemioterapii obserwowano mniej zgonów, niż w grupie otrzymującej samą chemioterapię – w większości przypadków niewielka liczba zdarzeń nie pozwoliła na wyznaczenie hazardu względnego. Parametr ten obliczono jedynie dla pacjentek z nadekspresją PD-L1 – wskazywał on na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej, podobnie jak w całej analizowanej populacji: HR=0,26 (95%CI: 0,08; 0,66).

• Analiza w podgrupach populacji pMMR

Tabela 18. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (EPAR 2024).

Podgrupa		DUR+OLA+CP n/N (%) mediana (95%CI)	CP n/N (%) mediana (95%CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)#
Ogółem	-	46/191 (24,1%) NO (NO; NO)	64/192 (33,3%) 25,9 (25,1; NO)	0,72 (0,52; 1,00), p=0,0476	-0,09 (-0,18; 0,00) NNT=11 (6; 423), p= 0,0443	0,69 (0,47; 1,00)
Nadekspresja PD-L1	Obecna	20/112 (17,9%) NO (NO; NO)	40/124 (32,3%) 25,9 (25,1; NO)	0,55 (0,35; 0,89), p=0,0141	-0,14 (-0,25; -0,04) NNT=7 (4; 29), p=0,0094	0,50 (0,29; 0,85)
	Brak	25/73 (34,3%) NO (NO; NO)	23/67 (34,3%) NO (NO; NO)	1,00 (0,63; 1,58), p=0,9919	0,00 (-0,16; 0,16), p=0,9919	1,01 (0,57; 1,80)
Status HRRm	Obecne	3/21 (14,3%) NO (NO; NO)	5/17 (29,4%) 25,5 (17,3; NO)	0,49 (0,13; 1,75), p=0,2691	-0,15 (-0,41; 0,11), p=0,2601	-
	Brak	30/118 (25,4%) NO (NO; NO)	42/111 (37,8%) 25,1 (23,5; NO)	0,67 (0,45; 0,99), p=0,0459	-0,12 (-0,24; 0,00) NNT=9 (5; 222), p=0,0420	0,63 (0,39; 1,00)
	Nieznany	13/52 (25,0%) NO (NO; NO)	17/64 (26,6%) NO (NO; NO)	0,94 (0,51; 1,75), p=0,8486	-0,02 (-0,18; 0,14), p=0,8481	0,95 (0,45; 1,96)
Status mutacji BRCA	Obecna	4/7 (57,1%) 15,2 (2,0; NO)	8/10 (80,0%) 9,9 (4,2; 12,5)	0,71 (0,35; 1,46), p=0,3546	-0,23 (-0,67; 0,21), p=0,3114	-
	Brak	77/132 (58,3%) 15,0 (12,5; 19,4)	92/118 (78,0%) 9,7 (8,8; 12,2)	0,75 (0,63; 0,89), p=0,0010	-0,20 (-0,31; -0,08) NNT=6 (4; 12), p=0,0006	0,57 (0,42; 0,78)
	Nieznany status	27/52 (51,9%) 12,3 (7,1; NO)	48/64 (75,0%) 9,5 (7,1; 11,4)	0,69 (0,51; 0,93), p=0,0154	-0,23 (-0,40; -0,06) NNT=5 (3; 18), p=0,0087	0,58 (0,36; 0,93)

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

hazardy względne w tej analizie nie były prezentowane, jeśli liczba zdarzeń dla danego porównania była niższa niż 20.

W całej analizowanej populacji obserwowano mniejsze ryzyko zgonu u pacjentek otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu do samej chemioterapii, ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej. Podobne wyniki obserwowano w większości ocenianych podgrup – ogółem, liczba zgonów wśród chorych otrzymujących terapię skojarzoną była niższa niż w grupie otrzymującej chemioterapię. W przypadku podgrupy z nadekspresją PD-L1, brakiem mutacji BRCA lub podgrupy o nieznanym statusie BRCA, obserwowano istotny wynik hazardu względnego, wskazujący na zmniejszenie ryzyka zgonu wśród pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP.

Odpowiedź na leczenie

- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)**

Tabela 19. Obiektywna odpowiedź na leczenie w populacjach dMMR oraz pMMR; badanie DUO-E (Van Nieuwenhuysen 2024).

Populacja		Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
Ocena odpowiednich interwencji stosowanych w docelowej populacji	dMMR DUR+CP vs CP	30/42 (71,4%) • CR: 12*/42 (28,6%) • PR: 18*/42 (42,9%)	17/42 (40,5%) • CR: 4*/42 (9,5%) • PR: 13*/42 (31,0%)	1,76 (1,17; 2,67) p=0,0071	0,31 (0,11; 0,51) NNT=4 (2; 10) p=0,0026	3,68 (1,51; 9,39)
	pMMR DUR+OLA+CP vs CP	90/147 (61,2%) • CR: 23*/147 (15,6%) • PR: 67*/147 (45,6%)	92/156 (59,0%) • CR: 15*/156 (9,6%) • PR: 77*/156 (49,4%)	1,04 (0,86; 1,25) p=0,6892	0,02 (-0,09; 0,13) p=0,6892	1,10 (0,69; 1,74)
Wyniki w populacji ITT	ITT DUR+CP vs CP	125/202 (61,9%) • CR: 26*/202 (12,9%) • PR: 99*/202 (49,0%)	109/198 (55,1%) • CR: 19*/198 (9,6%) • PR: 90*/198 (45,5%)	1,12 (0,95; 1,33) p=0,1673	0,07 (-0,03; 0,16) p=0,1648	1,32 (0,89; 1,98)
	ITT DUR+OLA+CP vs CP	117/184 (63,6%) • CR: 30*/184 (16,3%) • PR: 87*/184 (47,3%)	109/198 (55,1%) • CR: 19*/198 (9,6%) • PR: 90*/198 (45,5%)	1,16 (0,98; 1,36) p=0,0901	0,09 (-0,01; 0,18) p=0,0883	1,44 (0,95; 2,18)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response)

Wśród pacjentek z populacji dMMR, obserwowano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu schematu z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii: iloraz szans uzyskania ORR raportowany przez autorów badania wynosił 3,68 (95%CI: 1,51; 9,39) i był znamieny statystycznie. Wyniki te potwierdziły również obliczenia własne, które również wskazywały na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu durwalumabu. Ogółem, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 71,4% pacjentek w grupie DUR+CP (28,6% odpowiedzi całkowitych, 42,9% odpowiedzi częściowych) oraz 40,5% w grupie kontrolnej (9,5% odpowiedzi całkowitych, 31,0% odpowiedzi częściowych).

W przypadku populacji pMMR, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do samej CP: OR=1,10 (95%CI: 0,69; 1,74). W obliczeniach własnych również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wśród tych pacjentek, odpowiedź obiektywną uzyskało 61,2% pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP (15,6% odpowiedzi całkowitych, 45,6% odpowiedzi częściowych) oraz 59,0% pacjentek z grupy CP (9,6% odpowiedzi całkowitych, 49,4% odpowiedzi częściowych).

W populacji ITT badania DUO-E nie obserwowano znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno rozpatrując porównanie DUR+CP vs CP, OR=1,32 (95%CI: 0,89; 1,98), jak i porównanie DUR+OLA+CP vs CP, OR=1,44 (95%CI: 0,95; 2,18).

- Czas do uzyskania odpowiedzi i czas jej trwania**

Tabela 20. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, badanie DUO-E (Van Nieuwenhuysen 2024).

Punkt końcowy	Populacja	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Czas do uzyskania odpowiedzi, mediana (IQR)	dMMR	2,1 (1,9; 2,3); n = 27	2,1 (2,0; 2,1); n = 27	2,1 (2,0; 2,1); n = 27
	pMMR	2,1 (2,0; 2,3); n = 27	2,1 (2,0; 2,3); n = 95	2,1 (2,0; 2,3); n = 92
	ITT	2,1 (2,0; 2,3); n = 117	2,1 (2,0; 2,3); n = 125	2,1 (2,0; 2,3); n = 109
Czas trwania odpowiedzi, mediana (IQR)	dMMR	29,9 (9,7; 29,9); n = 27	NO (22,0; NO); n = 27	10,5 (4,5; NO); n = 27
	pMMR	18,7 (8,0; NO); n = 27	10,6 (5,6; NO); n = 95	7,6 (5,1; 13,1); n = 92
	ITT	21,3 (8,1; 29,9); n = 117	13,1 (6,0; NO); n = 125	7,7 (5,1; 13,5); n = 109
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi	dMMR	73,6%; n = 27	75,2%; n = 27	48,2%; n = 27
	pMMR	50,0%; n = 27	37,4%; n = 95	12,1%; n = 92
	ITT	55,7%; n = 117	46,6%; n = 125	14,8%; n = 109

Punkt końcowy	Populacja	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Szacowane 24-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi	dMMR	73,6%; n = 27	60,2%; n = 27	48,2%; n = 27
	pMMR	37,8%; n = 27	32,4%; n = 95	12,1%; n = 92
	ITT	47,1%; n = 117	38,0%; n = 125	14,8%; n = 109

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w analizowanych grupach, niezależnie od rozpatrywanej populacji i jego mediana wynosiła 2,1 miesiąca.

Wśród pacjentek z populacji dMMR w grupie otrzymującej zalecany w tej podgrupie schemat DUR+CP mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej (CP) wynosiła 10,5 (IQR: 4,5; NO) miesięcy. Szacowana 18-miesięczna częstość utrzymania odpowiedzi na leczenie (przeżycie bez utraty odpowiedzi) wynosiła 75,2% w grupie DUR+CP, natomiast w grupie kontrolnej była wyraźnie niższa wynosząc 48,2%. W przypadku szacowanej 24-miesięcznej częstości utrzymania odpowiedzi na leczenie, wartości te wyniosły odpowiednio 60,2% vs 48,2%.

Z kolei, u pacjentek z populacji pMMR, otrzymujących zalecanych dla nich schemat DUR+OLA+CP, mediana czasu trwania odpowiedzi została osiągnięta i wynosiła 18,7 (IQR: 8,0; NO) miesięcy i była dłuższa niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, która wynosiła 7,6 (IQR: 5,1; 13,1) miesięcy. Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi w grupie pacjentek z pMMR otrzymujących schemat DUR+OLA+CP wynosiło 50,0%, w porównaniu do 12,1% w grupie kontrolnej; wartości te dla oceny 24-miesięcznego przeżycia bez utraty odpowiedzi wyniosły odpowiednio 37,8% oraz 12,1%.

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-EN24. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ww. kwestionariuszy. Szczegółowe wyniki zamieszczono w rozdziale 5.5 AK wnioskodawcy.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych obejmujących: czas do zakończenia leczenia (TDT, ang. time to discontinuation of treatment), czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST, ang. time to first subsequent treatment), czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2, ang. Progression free survival 2) oraz czas do drugiej kolejnej terapii (TSST, ang. time to second subsequent treatment) znajdują się w rozdziałach od 5.4.4 do 5.4.7 w AK wnioskodawcy.

• PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTARLIMABEM I PEMBROLIZUMABEM (METAANALIZA SIECIOWA)

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przeprowadzenie porównań z dostarlimabem i pembrolizumabem. W porównaniu z dostarlimabem komparator stanowił dostarlimab [DOR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (w populacji pacjentek z dMMR/MSIH), natomiast w porównaniu z pembrolizumabem komparator stanowił pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumab w monoterapii.

Obliczenia porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa, NMA) obliczono wykorzystując pakiet gemtc środowiska statystycznego R. Ogółem, obliczano hazard względny dla ryzyka wystąpienia zgonu (ocena OS) oraz ryzyka progresji lub zgonu (PFS), wraz z bayesowskimi przedziałami wiarygodności (CrI). Z uwagi na uzyskanie spójnych wyników w obu rozpatrywanych modelach (fixed oraz random), w niniejszym podsumowaniu przedstawiono wyniki modelu fixed. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej, oznaczając istotność efektu według następującego klucza kolorystycznego:

kolumna vs wiersz HR (95% CrI) istotnie lepszy	kolumna vs wiersz HR (95% CrI) liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz HR (95% CrI) liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz HR (95% CrI) istotnie gorszy
--	--	--	--

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego: PFS w populacji ITT.

DUR_OLA_CP	1,09 (0,73; 1,63)	1,17 (0,85; 1,63)	1,31 (1,03; 1,67)	1,84 (1,45; 2,32)
0,92 (0,61; 1,37)	DOS_NIR_CP	1,08 (0,72; 1,59)	1,20 (0,82; 1,77)	1,68 (1,22; 2,31)

0,85 (0,61; 1,18)	0,93 (0,63; 1,38)	DOS_CP	1,12 (0,81; 1,53)	1,57 (1,24; 1,96)
0,76 (0,60; 0,98)	0,83 (0,56; 1,23)	0,90 (0,65; 1,23)	DUR_CP	1,40 (1,13; 1,75)
0,54 (0,43; 0,69)	0,59 (0,43; 0,82)	0,64 (0,51; 0,80)	0,71 (0,57; 0,89)	CP

CP – karboplatyna+pakliatksel, DOS – dostarlimab; DUR – durwalumab; NIR – niraparyb; OLA – olaparyb

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego: PFS w populacji dMMR.

DOS_CP	1,07 (0,51; 2,24)	1,49 (0,64; 3,50)	3,55 (1,99; 6,26)
0,93 (0,45; 1,96)	PEM_CP	1,39 (0,63; 3,09)	3,30 (2,08; 5,27)
0,67 (0,29; 1,57)	0,72 (0,32; 1,58)	DUR_CP	2,37 (1,25; 4,49)
0,28 (0,16; 0,50)	0,30 (0,19; 0,48)	0,42 (0,22; 0,80)	CP

CP – karboplatyna+pakliatksel, DOS – dostarlimab; DUR – durwalumab; PEM – pembrolizumab

Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego: PFS w populacji pMMR.

PEM_CP	1,05 (0,72; 1,53)	1,17 (0,74; 1,85)	1,85 (1,41; 2,44)
0,95 (0,65; 1,38)	DUR_OLA_CP	1,11 (0,72; 1,74)	1,76 (1,37; 2,26)
0,85 (0,54; 1,35)	0,90 (0,57; 1,39)	DOS_NIR_CP	1,58 (1,10; 2,27)
0,54 (0,41; 0,71)	0,57 (0,44; 0,73)	0,63 (0,44; 0,91)	CP

CP – karboplatyna+pakliatksel, DOS – dostarlimab; DUR – durwalumab; NIR – niraparyb; OLA – olaparyb; PEM – pembrolizumab

Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego: OS w populacji ITT.

DUR_OLA_CP	1,07 (0,67; 1,70)	1,31 (0,94; 1,83)	1,69 (1,20; 2,37)
0,94 (0,59; 1,49)	DOS_CP	1,23 (0,78; 1,93)	1,58 (1,15; 2,18)
0,76 (0,55; 1,07)	0,81 (0,52; 1,28)	DUR_CP	1,29 (0,93; 1,78)
0,59 (0,42; 0,83)	0,63 (0,46; 0,87)	0,78 (0,56; 1,07)	CP

CP – karboplatyna+pakliatksel, DOS – dostarlimab; DUR – durwalumab; OLA – olaparyb

Tabela 25. Wyniki porównania pośredniego: OS w populacji dMMR.

DOS_CP	1,07 (0,31; 3,63)	3,32 (1,42; 7,70)
0,93 (0,28; 3,20)	DUR_CP	3,11 (1,26; 7,63)
0,30 (0,13; 0,70)	0,32 (0,13; 0,79)	CP

CP – karboplatyna+pakliatksel, DOS – dostarlimab; DUR – durwalumab

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego: OS w populacji pMMR.

DUR_OLA_CP	1,06 (0,64; 1,76)	1,46 (1,00; 2,12)
0,94 (0,57; 1,56)	DOS_CP	1,37 (0,98; 1,92)
0,69 (0,47; 1,00)	0,73 (0,52; 1,02)	CP

CP – karboplatyna+pakliatksel, DOS – dostarlimab; DUR – durwalumab; OLA – olaparyb

Ogółem, w ramach przeprowadzonych analiz, odnotowano istotny statystycznie efekt PFS po zastosowaniu schematów z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupach dMMR/pMMR. W porównaniu z komparatorami (dostarlimabem oraz pembrolizumabem), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności schematów opartych na durwalumabie. Podobne zależności obserwowano również w ocenie przeżycia całkowitego, gdzie również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem zakładanych komparatorów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej AWA uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące z co najmniej 5% częstością w dowolnym ramieniu badania (w całym okresie badania lub fazie leczenia podtrzymującego) lub z różnicą istotną statystycznie lub prowadzące do zgonu (bez względu na częstość).

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Porównanie DUR+CP vs CP

Tabela 27. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji, badanie DUO-E.

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	C	232/235 (98,7%)	236/236 (100,0%)	0,99 (0,97; 1,00), p=0,1324	-0,01 (-0,03; 0,00), p=0,1292
	P	158/183 (86,3%)	143/169 (84,6%)	1,02 (0,94; 1,11), p=0,6472	0,02 (-0,06; 0,09), p=0,6468
Jakiegokolwiek SAEs (ciężkie AEs)	C	73/235 (31,1%)	73/236 (30,9%)	1,00 (0,77; 1,31), p=0,9754	0,00 (-0,08; 0,08), p = 0,9754
	P	22/183 (12,0%)	19/169 (11,2%)	1,07 (0,60; 1,90), p=0,8200	0,01 (-0,06; 0,07), p = 0,8197
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥3	C	129/235 (54,9%)	133/236 (56,4%)	0,97 (0,83; 1,14), p=0,7495	-0,01 (-0,10; 0,08), p = 0,7494
	P	30/183 (16,4%)	28/169 (16,6%)	0,99 (0,62; 1,58), p=0,9648	0,00 (-0,08; 0,08), p = 0,9648
Autoimmunolog. AEs	C	66/235 (28,1%)	16/236 (6,8%)	4,14 (2,47; 6,94), p<0,0001	0,21 (0,15; 0,28) NNH=5 (4; 7), p < 0,0001
	P	27/183 (14,8%)	6/169 (3,6%)	4,16 (1,76; 9,82), p = 0,0012	0,11 (0,05; 0,17) NNH=9 (6; 19), p=0,0002
AEs prow. do przerwania leczenia ogółem	C	49/235 (20,9%)	44/236 (18,6%)	1,12 (0,78; 1,61), p = 0,5478	0,02 (-0,05; 0,09), p = 0,5473
	P	11/183 (6,0%)	7/169 (4,1%)	1,45 (0,58; 3,66), p = 0,4297	0,02 (-0,03; 0,06), p = 0,4228
AEs prow. do przerwania leczenia: DUR/PLA	C	26/235 (11,1%)	19/236 (8,1%)	1,37 (0,78; 2,41), p = 0,2687	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2656
	P	9/183 (4,9%)	4/169 (2,4%)	2,08 (0,65; 6,62), p = 0,2162	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,1977
AEs prow. do przerwania leczenia: ChT	C	31/235 (13,2%)	32/236 (13,6%)	0,97 (0,61; 1,54), p = 0,9067	0,00 (-0,07; 0,06), p = 0,9067
	P	2/183 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,85 (0,17; 20,18), p = 0,6150	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,6050
AEs prow. do wstrzymania/opóźnienia leczenia	C	128/235 (54,5%)	118/236 (50,0%)	1,09 (0,92; 1,30), p = 0,3323	0,04 (-0,05; 0,13), p = 0,3312
	P	52/183 (28,4%)	37/169 (21,9%)	1,30 (0,90; 1,87), p = 0,1627	0,07 (-0,03; 0,16), p = 0,1570
AEs prow. do zmniejszenia dawki OLA/PLA	C	14/235 (6,0%)	5/236 (2,1%)	2,81 (1,03; 7,68), p = 0,0438	0,04 (0,00; 0,07) NNH=27 (14; 336), p=0,0336
	P	13/183 (7,1%)	4/169 (2,4%)	3,00 (1,00; 9,03), p = 0,0504	0,05 (0,00; 0,09) NNH=22 (11; 274), p=0,0337
AEs prow. do zgonu	C	4/235 (1,7%)	8/236 (3,4%)	0,50 (0,15; 1,64), p = 0,2551	-0,02 (-0,05; 0,01), p = 0,2441
	P	0/183 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,18 (0,01; 3,82), p = 0,2746	-0,01 (-0,03; 0,01), p = 0,2365

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, wprowadzenie durwalumabu do schematu leczenia nie zwiększało istotnie zdarzeń niepożądanych w większości rozpatrywanych kategorii, w porównaniu z samą chemioterapią – zarówno ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i ryzyko ciężkich AEs czy zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było podobne w obu analizowanych grupach. Ogółem, istotne statystyczne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu durwalumabu odnotowano jedynie w dwóch przypadkach. Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych było około 4-krotnie wyższe w grupie DUR+CP w porównaniu z CP i różnice te były istotne statystycznie: RR=4,14 (95%CI: 2,47; 6,94), p<0,0001, NNH=5 (95%CI: 4; 7). Również, w całym okresie obserwacji, obserwowano istotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR=2,81 (95%CI: 1,03; 7,68), p=0,0438, NNH=27 (95%CI: 14; 336).

Rozpatrując jedynie fazę leczenia podtrzymującego, obserwowano podobne bezpieczeństwo u pacjentek w ramieniu DUR+CP, co u pacjentek w ramieniu CP. Jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano dla ryzyka wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych, które występowały około 4-krotnie częściej w ramieniu DUR+CP: RR=4,16 (95%CI: 1,76; 9,82), p=0,0012, NNH=9 (95%CI: 6; 19).

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP**Tabela 28. Ogólne kategorie bezpieczeństwa, badanie DUO-E.**

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	C	237/238 (99,6%)	236/236 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,01), p=0,4816	0,00 (-0,02; 0,01), p=0,4774
	P	184/192 (95,8%)	143/169 (84,6%)	1,13 (1,06; 1,22), p=0,0006	0,11 (0,05; 0,17) NNH=9 (6; 20), p=0,0003
Jakiegokolwiek SAEs (ciężkie AEs)	C	85/238 (35,7%)	73/236 (30,9%)	1,15 (0,89; 1,49), p=0,2706	0,05 (-0,04; 0,13), p = 0,2688
	P	42/192 (21,9%)	19/169 (11,2%)	1,95 (1,18; 3,21) p=0,0092	0,11 (0,03; 0,18) NNH = 10 (6; 33), p = 0,0057
Jakiegokolwiek AE st. ≥3	C	160/238 (67,2%)	133/236 (56,4%)	1,19 (1,03; 1,38), p=0,0157	0,11 (0,02; 0,20) NNH = 10 (6; 46), p = 0,0143
	P	79/192 (41,2%)	28/169 (16,6%)	2,48 (1,70; 3,63), p<0,0001	0,25 (0,16; 0,34) NNH = 5 (3; 7), p < 0,0001
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia OLA	C	14/238 (5,9%)	4/236 (1,7%)	3,47 (1,16; 10,39), p=0,0261	0,04 (0,01; 0,08) NNH=24 (14; 130), p=0,0162
	P	9/192 (4,7%)	2/169 (1,2%)	3,96 (0,87; 18,08) p = 0,0756	0,04 (0,00; 0,07) NNH=29 (15; 1015), p=0,0437
Autoimmunolog. AEs	C	56/238 (23,5%)	16/236 (6,8%)	3,47 (2,05; 5,87), p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,23) NNH=6 (5; 10), p<0,0001
	P	27/192 (14,1%)	6/169 (3,6%)	3,96 (1,68; 9,36) p = 0,0017	0,11 (0,05; 0,16) NNH=10 (7; 21), p=0,0003
AEs prow. do przerwania leczenia ogółem	C	58/238 (24,4%)	44/236 (18,6%)	1,31 (0,92; 1,85), p = 0,1315	0,06 (-0,02; 0,13), p=0,1283
	P	27/192 (14,1%)	7/169 (4,1%)	3,40 (1,52; 7,60) p=0,0029	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 11 (7; 25), p = 0,0007
AEs prow. do przerwania leczenia: DUR/PLA	C	22/238 (9,2%)	19/236 (8,1%)	1,15 (0,64; 2,06), p = 0,6445	0,01 (-0,04; 0,06), p = 0,6440
	P	16/192 (8,3%)	4/169 (2,4%)	3,52 (1,20; 10,33) p=0,0219	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 17 (10; 70), p = 0,0099
AEs prow. do przerwania leczenia: OLA/PLA	C	21/238 (8,8%)	5/236 (2,1%)	4,16 (1,60; 10,86), p=0,0035	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 38), p = 0,0012
	P	21/192 (10,9%)	5/169 (3,0%)	3,70 (1,43; 9,59), p=0,0072	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 35), p = 0,0022
AEs prow. do przerwania leczenia: ChT	C	31/238 (13,0%)	32/236 (13,6%)	0,96 (0,61; 1,52), p=0,8640	-0,01 (-0,07; 0,06), p=0,8640
	P	1/192 (0,5%)	1/169 (0,6%)	0,88 (0,06; 13,96), p=0,9279	0,00 (-0,02; 0,01), p=0,9281
AEs prow. do wstrzymania/opóźnienia leczenia	C	164/238 (68,9%)	118/236 (50,0%)	1,38 (1,18; 1,61), p<0,0001	0,19 (0,10; 0,28) NNH = 6 (4; 10), p<0,0001
	P	113/192 (58,9%)	37/169 (21,9%)	2,69 (1,97; 3,66), p<0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNH = 3 (3; 4), p<0,0001
AEs prow. do zmniejszenia dawki OLA/PLA	C	65/238 (27,3%)	5/236 (2,1%)	12,89 (5,29; 31,44), p<0,0001	0,25 (0,19; 0,31) NNH = 4 (4; 6), p<0,0001
	P	63/192 (32,8%)	4/169 (2,4%)	13,86 (5,16; 37,28), p<0,0001	0,30 (0,23; 0,37) NNH = 4 (3; 5), p<0,0001
AEs prow. do zgonu	C	5/238 (2,1%)	8/236 (3,4%)	0,62 (0,21; 1,87), p=0,3951	-0,01 (-0,04; 0,02), p=0,3904
	P	3/192 (1,6%)	2/169 (1,2%)	1,32 (0,22; 7,81), p=0,7593	0,00 (-0,02; 0,03), p=0,7564

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W przypadku porównania ramienia DUR+OLA+CP z CP, obserwowano więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, niż w porównaniu ramion DUR+CP vs CP. Ogółem częstość zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami, podobnie jak częstość występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia AEs w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, autoimmunologicznych AEs, oraz ogólnie AEs prowadzących do wstrzymania/opóźnienia leczenia. Prawdopodobnie zdarzenia niepożądane związane z olaparybem prowadziły do tych obserwacji – obserwowano niemal 4-krotne zwiększenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla olaparybu względem leczenia kontrolnego, RR=3,47 (95%CI: 1,16; 10,39), p=0,0261, NNH=24 (95%CI: 14; 130), również częściej obserwowano AEs prowadzące do przerwania olaparybu: RR=4,16 (95%CI: 1,60; 10,86), p=0,0035, NNH=15 (95%CI: 10; 38). Szczególnie duże różnice obserwowano w przypadku zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo – ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było niemal 13-krotnie wyższe w ramieniu DUR+OLA+CP w porównaniu z ramieniem CP, RR=12,89 (95%CI: 5,29; 31,44), p<0,0001, NNH=4 (95%CI: 4; 6).

W fazie leczenia podtrzymującego odnotowano w większości rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych zwiększenie ryzyka ich wystąpienia – jedynie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego znaczenia

dla olaparybu, ryzyko zdarzeń prowadzących do przerwania chemioterapii oraz ryzyko zdarzeń prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. W szczególności, w ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano prawie dwukrotne zwiększenie ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych: RR=1,95 (95%CI: 1,18; 3,21), $p=0,0092$, NNH=10 (95%CI: 6; 33), natomiast największy wzrost ryzyka obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR=13,86 (95%CI: 5,16; 37,28), $p<0,0001$, NNH=4 (95%CI: 3; 5).

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Porównanie DUR+CP vs CP

Tabela 29. Poszczególne AEs w całym okresie obserwacji, badanie DUO-E.

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	C	112/235 (47,7%)	128/236 (54,2%)	0,88 (0,74; 1,05), $p=0,1546$	-0,07 (-0,16; 0,02), $p=0,1525$
	P	16/183 (8,7%)	17/169 (10,1%)	0,87 (0,45; 1,66), $p=0,6724$	-0,01 (-0,07; 0,05), $p=0,6728$
Nudności	C	96/235 (40,9%)	105/236 (44,5%)	0,92 (0,74; 1,13), $p=0,4250$	-0,04 (-0,13; 0,05), $p=0,4241$
	P	22/183 (12,0%)	25/169 (14,8%)	0,81 (0,48; 1,39), $p=0,4460$	-0,03 (-0,10; 0,04), $p=0,4463$
Zmęczenie lub osłabienie	C	101/235 (43,0%)	105/236 (44,5%)	0,97 (0,79; 1,19), $p=0,7408$	-0,02 (-0,10; 0,07), $p=0,7407$
	P	19/183 (10,4%)	21/169 (12,4%)	0,84 (0,47; 1,50), $p=0,5467$	-0,02 (-0,09; 0,05), $p=0,5472$
Łysienie	C	118/235 (50,2%)	118/236 (50,0%)	1,00 (0,84; 1,20), $p=0,9632$	0,00 (-0,09; 0,09), $p=0,9632$
	P	2/183 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,85 (0,17; 20,18), $p=0,6150$	0,01 (-0,01; 0,02), $p=0,6050$
Neutropenia	C	84/235 (35,7%)	98/236 (41,5%)	0,86 (0,68; 1,08), $p=0,1989$	-0,06 (-0,15; 0,03), $p=0,1968$
	P	13/183 (7,1%)	7/169 (4,1%)	1,72 (0,70; 4,20), $p=0,2373$	0,03 (-0,02; 0,08), $p=0,2249$
Zaparcia	C	64/235 (27,2%)	81/236 (34,3%)	0,79 (0,60; 1,04), $p=0,0974$	-0,07 (-0,15; 0,01), $p=0,0946$
	P	13/183 (7,1%)	9/169 (5,3%)	1,33 (0,59; 3,04), $p=0,4930$	0,02 (-0,03; 0,07), $p=0,4884$
Małopłytkowość	C	66/235 (28,1%)	52/236 (22,0%)	1,27 (0,93; 1,75), $p=0,1315$	0,06 (-0,02; 0,14), $p=0,1288$
	P	6/183 (3,3%)	9/169 (5,3%)	0,62 (0,22; 1,69), $p=0,3473$	-0,02 (-0,06; 0,02), $p=0,3460$
Biegunka	C	74/235 (31,5%)	66/236 (28,0%)	1,13 (0,85; 1,49), $p=0,4035$	0,04 (-0,05; 0,12), $p=0,4026$
	P	28/183 (15,3%)	20/169 (11,8%)	1,29 (0,76; 2,21), $p=0,3461$	0,03 (-0,04; 0,11), $p=0,3411$
Wymioty	C	49/235 (20,9%)	43/236 (18,2%)	1,14 (0,79; 1,65), $p=0,4721$	0,03 (-0,05; 0,10), $p=0,4713$
	P	13/183 (7,1%)	16/169 (9,5%)	0,75 (0,37; 1,51), $p=0,4222$	-0,02 (-0,08; 0,03), $p=0,4223$
Neuropatia obwodowa	C	61/235 (26,0%)	66/236 (28,0%)	0,93 (0,69; 1,25), $p=0,6235$	-0,02 (-0,10; 0,06), $p=0,6232$
	P	5/183 (2,7%)	5/169 (3,0%)	0,92 (0,27; 3,13), $p=0,8984$	0,00 (-0,04; 0,03), $p=0,8985$
Neuropatia czuciowa obwodowa	C	60/235 (25,5%)	66/236 (28,0%)	0,91 (0,68; 1,23), $p=0,5510$	-0,02 (-0,10; 0,06), $p=0,5505$
	P	6/183 (3,3%)	2/169 (1,2%)	2,77 (0,57; 13,54), $p=0,2081$	0,02 (-0,01; 0,05), $p=0,1785$
Bóle stawów	C	71/235 (30,2%)	58/236 (24,6%)	1,23 (0,91; 1,65), $p=0,1718$	0,06 (-0,02; 0,14), $p=0,1694$
	P	34/183 (18,6%)	16/169 (9,5%)	1,96 (1,13; 3,42), $p=0,0175$	0,09 (0,02; 0,16) NNH=11 (7; 52), $p=0,0126$
Zmniejszony apetyt	C	42/235 (17,9%)	46/236 (19,5%)	0,92 (0,63; 1,34), $p=0,6523$	-0,02 (-0,09; 0,05), $p=0,6521$
	P	9/183 (4,9%)	6/169 (3,6%)	1,39 (0,50; 3,81), $p=0,5278$	0,01 (-0,03; 0,06), $p=0,5228$
Leukopenia	C	40/235 (17,0%)	45/236 (19,1%)	0,89 (0,61; 1,31), $p=0,5640$	-0,02 (-0,09; 0,05), $p=0,5635$
	P	7/183 (3,8%)	9/169 (5,3%)	0,72 (0,27; 1,89), $p=0,5017$	-0,02 (-0,06; 0,03), $p=0,5020$
Zakażenie dróg moczowych	C	33/235 (14,0%)	50/236 (21,2%)	0,66 (0,44; 0,99), $p=0,0443$	-0,07 (-0,14; 0,00) NNT=14 (8; 340), $p=0,0409$
	P	14/183 (7,7%)	23/169 (13,6%)	0,56 (0,30; 1,06), $p=0,0734$	-0,06 (-0,12; 0,00), $p=0,0700$

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w analizowanych grupach, i w większości nie obserwowano różnic w ryzyku ich wystąpienia. Wyjątek stanowiła ocena zakażenia dróg moczowych, w której odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u pacjentów otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do grupy CP: RR=0,66 (95%CI: 0,44; 0,99), p=0,0443, NNT=14 (95%CI: 8; 340).

W fazie podtrzymującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych. Jedynie przypadki bólu stawów występowały znacząco częściej u pacjentek otrzymujących schemat DUR+CP: 1,96 (95%CI: 1,13; 3,42), p=0,0175, NNH=11 (95%CI: 7; 52).

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

Tabela 30. Poszczególne AEs w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	C	147/238 (61,8%)	128/236 (54,2%)	1,14 (0,98; 1,33), p=0,0982	0,08 (-0,01; 0,16), p=0,0959
	P	70/192 (36,5%)	17/169 (10,1%)	3,62 (2,22; 5,90), p<0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNH=4 (3; 6), p<0,0001
Nudności	C	130/238 (54,6%)	105/236 (44,5%)	1,23 (1,02; 1,48), p=0,0286	0,10 (0,01; 0,19) NNH=10 (6; 86), p=0,0266
	P	79/192 (41,2%)	25/169 (14,8%)	2,78 (1,87; 4,15), p<0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNH=4 (3; 6), p<0,0001
Zmęczenie lub osłabienie	C	129/238 (54,2%)	105/236 (44,5%)	1,22 (1,01; 1,46), p=0,0357	0,10 (0,01; 0,19) NNH=11 (6; 134), p=0,0336
	P	62/192 (32,3%)	21/169 (12,4%)	2,60 (1,66; 4,07), p<0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNH=6 (4; 9), p<0,0001
Łysienie	C	121/238 (50,8%)	118/236 (50,0%)	1,02 (0,85; 1,22), p=0,8548	0,01 (-0,08; 0,10), p=0,8548
	P	5/192 (2,6%)	1/169 (0,6%)	4,40 (0,52; 37,30), p=0,1741	0,02 (-0,01; 0,05), p=0,1193
Neutropenia	C	99/238 (41,6%)	98/236 (41,5%)	1,00 (0,81; 1,24), p=0,9874	0,00 (-0,09; 0,09), p=0,9874
	P	34/192 (17,7%)	7/169 (4,1%)	4,28 (1,95; 9,39), p=0,0003	0,14 (0,07; 0,20) NNH=8 (6; 14), p<0,0001
Zaparcia	C	78/238 (32,8%)	81/236 (34,3%)	0,95 (0,74; 1,23), p=0,7211	-0,02 (-0,10; 0,07), p=0,7210
	P	13/192 (6,8%)	9/169 (5,3%)	1,27 (0,56; 2,90), p=0,5681	0,01 (-0,03; 0,06), p=0,5638
Małopłytkowość	C	71/238 (29,8%)	52/236 (22,0%)	1,35 (0,99; 1,84), p=0,0547	0,08 (0,00; 0,16), p=0,0518
	P	27/192 (14,1%)	9/169 (5,3%)	2,64 (1,28; 5,45), p=0,0087	0,09 (0,03; 0,15) NNH=12 (7; 37), p=0,0041
Biegunka	C	67/238 (28,2%)	66/236 (28,0%)	1,01 (0,75; 1,34), p=0,9642	0,00 (-0,08; 0,08), p=0,9642
	P	34/192 (17,7%)	20/169 (11,8%)	1,50 (0,90; 2,50), p=0,1230	0,06 (-0,01; 0,13), p=0,1133
Wymioty	C	61/238 (25,6%)	43/236 (18,2%)	1,41 (0,99; 1,99), p=0,0534	0,07 (0,00; 0,15), p=0,0502
	P	39/192 (20,3%)	16/169 (9,5%)	2,15 (1,25; 3,70), p=0,0059	0,11 (0,04; 0,18) NNH=10 (6; 28), p=0,0032
Neuropatia obwodowa	C	60/238 (25,2%)	66/236 (28,0%)	0,90 (0,67; 1,22), p=0,4974	-0,03 (-0,11; 0,05), p=0,4969
	P	12/192 (6,3%)	5/169 (3,0%)	2,11 (0,76; 5,87), p=0,1517	0,03 (-0,01; 0,08), p=0,1310
Neuropatia czuciowa obwodowa	C	60/238 (25,2%)	66/236 (28,0%)	0,90 (0,67; 1,22), p=0,4974	-0,03 (-0,11; 0,05), p=0,4969
	P	3/192 (1,6%)	2/169 (1,2%)	1,32 (0,22; 7,81), p=0,7593	0,00 (-0,02; 0,03), p=0,7564
Bóle stawów	C	58/238 (24,4%)	58/236 (24,6%)	0,99 (0,72; 1,36), p=0,9583	0,00 (-0,08; 0,08), p=0,9583
	P	22/192 (11,5%)	16/169 (9,5%)	1,21 (0,66; 2,23), p=0,5396	0,02 (-0,04; 0,08), p=0,5361
Zmniejszony apetyt	C	55/238 (23,1%)	46/236 (19,5%)	1,19 (0,84; 1,68), p=0,3373	0,04 (-0,04; 0,11), p=0,3356
	P	28/192 (14,6%)	6/169 (3,6%)	4,11 (1,74; 9,68), p=0,0012	0,11 (0,05; 0,17) NNH=10 (6; 19), p=0,0002
Leukopenia	C	48/238 (20,2%)	45/236 (19,1%)	1,06 (0,73; 1,52), p=0,7630	0,01 (-0,06; 0,08), p=0,7629

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	P	19/192 (9,9%)	9/169 (5,3%)	1,86 (0,86; 4,00), p=0,1127	0,05 (-0,01; 0,10), p=0,0979
Zakażenie dróg moczowych	C	48/238 (20,2%)	50/236 (21,2%)	0,95 (0,67; 1,35), p=0,7843	-0,01 (-0,08; 0,06), p=0,7843
	P	25/192 (13,0%)	23/169 (13,6%)	0,96 (0,56; 1,62), p=0,8694	-0,01 (-0,08; 0,06), p=0,8696

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W większości ocenianych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia. Wyjątek stanowiły nudności, których ryzyko było istotnie, ponad dwukrotnie zwiększone w grupie DUR+OLA+CP, RR=1,23 (95%CI: 1,02; 1,48), p=0,0286, NNH=10 (95% CI: 6; 86), oraz zdarzenia zmęczenia lub osłabienia, RR=1,22 (95%CI: 1,01; 1,46), p=0,0357, NNH=11 (95%CI: 6; 134).

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obserwowano istotne zwiększenie ryzyka niektórych zdarzeń po zastosowaniu terapii DUR+OLA+CP, w porównaniu z ramieniem CP. Anemia, nudności, zmęczenie lub osłabienie, neutropenia, małopłytkowość, wymioty oraz zmniejszony apetyt występowały istotnie częściej po zastosowaniu durwalumabu z olaparybem, przy czym odnotowano największy wzrost ryzyka wystąpienia neutropenii, RR=4,28 (95%CI: 1,95; 9,39), p=0,0003, NNH=8 (95%CI: 6; 14), a w dalszej kolejności zmniejszonego apetytu, RR=4,11 (95%CI: 1,74; 9,68), NNH=10 (95%CI: 6; 19).

Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3./4. stopniu nasilenia

Porównanie DUR+CP vs CP

Tabela 31. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , DUR+CP vs CP, badanie DUO-E

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	C	51/235 (21,7%)	55/236 (23,3%)	0,93 (0,67; 1,30), p=0,6772	-0,02 (-0,09; 0,06), p=0,6770
	P	51/235 (21,7%)	55/236 (23,3%)	0,93 (0,67; 1,30), p=0,6772	-0,02 (-0,09; 0,06), p=0,6770
Niedokrwistość	C	37/235 (15,7%)	34/236 (14,4%)	1,09 (0,71; 1,68), p=0,6851	0,01 (-0,05; 0,08), p=0,6849
	P	37/235 (15,7%)	34/236 (14,4%)	1,09 (0,71; 1,68), p=0,6851	0,01 (-0,05; 0,08), p=0,6849
Leukopenia	C	11/235 (4,7%)	13/236 (5,5%)	0,85 (0,39; 1,86), p=0,6834	-0,01 (-0,05; 0,03), p=0,6829
	P	11/235 (4,7%)	13/236 (5,5%)	0,85 (0,39; 1,86), p=0,6834	-0,01 (-0,05; 0,03), p=0,6829
Małopłytkowość	C	16/235 (6,8%)	11/236 (4,7%)	1,46 (0,69; 3,08), p=0,3195	0,02 (-0,02; 0,06), p=0,3158
	P	16/235 (6,8%)	11/236 (4,7%)	1,46 (0,69; 3,08), p=0,3195	0,02 (-0,02; 0,06), p=0,3158

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W przypadku zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości ich występowania, co wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń o większym nasileniu podczas stosowania ocenianych interwencji.

W fazie leczenia podtrzymującego nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami DUR+CP oraz CP w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

Tabela 32. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , DUR+OLA+CP vs CP, badanie DUO-E

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	C	64/238 (26,9%)	55/236 (23,3%)	1,15 (0,84; 1,58), p=0,3689	0,04 (-0,04; 0,11), p=0,3675
	P	12/192 (6,3%)	1/169 (0,6%)	10,56 (1,39; 80,38), p=0,0228	0,06 (0,02; 0,09) NNH=18 (11; 49), p=0,0021
Niedokrwistość	C	56/238 (23,5%)	34/236 (14,4%)	1,63 (1,11; 2,40), p=0,0128	0,09 (0,02; 0,16) NNH=11 (7; 48), p=0,0107

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	P	36/192 (18,8%)	1/169 (0,6%)	31,69 (4,39; 228,64), p=0,0006	0,18 (0,13; 0,24) NNH=6 (5; 8), p<0,0001
Leukopenia	C	15/238 (6,3%)	13/236 (5,5%)	1,14 (0,56; 2,35), p=0,7141	0,01 (-0,03; 0,05), p=0,7138
	P	2/192 (1,0%)	0/169 (0,0%)	4,40 (0,21; 91,09), p=0,3375	0,01 (-0,01; 0,03), p=0,2543
Małopłytkowość	C	14/238 (5,9%)	11/236 (4,7%)	1,26 (0,58; 2,72), p=0,5530	0,01 (-0,03; 0,05), p=0,5516
	P	1/192 (0,5%)	0/169 (0,0%)	2,64 (0,11; 64,44), p=0,5510	0,01 (-0,01; 0,02), p=0,4911
Zmęczenie lub osłabienie	C	12/238 (5,0%)	7/236 (3,0%)	1,70 (0,68; 4,24), p=0,2555	0,02 (-0,01; 0,06), p=0,2482
	P	4/192 (2,1%)	0/169 (0,0%)	7,93 (0,43; 146,17), p=0,1638	0,02 (0,00; 0,04), p=0,0732

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Wyjątek stanowiła niedokrwistość w ≥ 3 st. nasilenia, w przypadku której obserwowano istotnie zwiększone ryzyko jej wystąpienia w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu z kontrolą: RR=1,63 (95%CI: 1,11; 2,40), p=0,0128, NNH=11 (95%CI: 7; 48).

Po zawężeniu obserwacji do fazy leczenia podtrzymującego, obserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia neutropenii w ≥ 3 st. nasilenia w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu z grupą CP: RR=10,56 (95%CI: 1,39; 80,38), p=0,0228, NNH=18 (95%CI: 11; 49). Dodatkowo, również ryzyko wystąpienia niedokrwistości w ≥ 3 st. nasilenia było istotnie zwiększone wśród pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP względem grupy CP, RR=31,69 (95%CI: 4,39; 228,64), p=0,0006, NNH=6 (95%CI: 5; 8).

Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem

Porównanie DUR+CP vs CP

Opisywane zdarzenia (MDS/AML, Nowe pierwotne nowotwory i zapalenie płuc) nie były częste (<2%) w żadnej z rozpatrywanych grup i nie stwierdzono, by ryzyko ich wystąpienia różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

W fazie leczenia podtrzymującego nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia opisywanych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia występowały z częstotliwością poniżej 2% w każdej z grup.

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem, DUR+OLA+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs C – cały okres obs. P – faza lecz. podtrzym.		DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc	C	12/235 (5,1%)	1/236 (0,4%)	12,05 (1,58; 91,94), p=0,0164	0,05 (0,02; 0,08) NNH=22 (14; 58), p=0,0018
	P	8/192 (4,2%)	0/169 (0,0%)	14,97 (0,87; 257,50), p=0,0622	0,04 (0,01; 0,07) NNH=24 (14; 87), p=0,0066

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W całym okresie obserwacji odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wśród pacjentek otrzymujących DUR+OLA+CP, w porównaniu z chorymi z grupy CP: RR=12,05 (95%CI: 1,58; 91,94), p=0,0164, NNH=22 (95%CI: 14; 58).

W analizie obejmującej fazę leczenia podtrzymującego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu dla olaparybu.

• PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTARLIMABEM I PEMBROLIZUMABEM (METAANALIZA SIECIOWA)

W porównaniu z dostarlimabem komparator stanowił dostarlimab [DOR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (w populacji pacjentek z dMMR/MSIH), natomiast w porównaniu z pembrolizumabem komparator stanowił pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumab w monoterapii.

Dodatkowo, przeprowadzono również porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa stosowania analizowanych schematów leczenia, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (SAEs), oraz ryzyka zakończenia leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki tych porównań pośrednich podsumowano w tabelach poniżej (według takiego samego klucza, jak w przypadku wyników skuteczności klinicznej).

Tabela 34. Wyniki porównania pośredniego: zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

DUR_CP	1,07 (0,74; 1,53)	1,69 (1,17; 2,45)	1,70 (1,07; 2,69)	1,72 (1,01; 2,91)	6,31 (3,22; 12,57)
0,94 (0,65; 1,36)	CP	1,58 (1,10; 2,30)	1,60 (1,21; 2,12)	1,61 (1,10; 2,36)	5,93 (3,38; 10,75)
0,59 (0,41; 0,86)	0,63 (0,43; 0,91)	DUR_OLA_CP	1,01 (0,63; 1,60)	1,02 (0,59; 1,74)	3,73 (1,90; 7,53)
0,59 (0,37; 0,94)	0,63 (0,47; 0,83)	0,99 (0,62; 1,59)	PEM_CP	1,01 (0,63; 1,61)	3,73 (1,98; 7,17)
0,58 (0,34; 0,99)	0,62 (0,42; 0,91)	0,98 (0,57; 1,68)	0,99 (0,62; 1,59)	DOS_CP	3,67 (1,85; 7,39)
0,16 (0,08; 0,31)	0,17 (0,09; 0,30)	0,27 (0,13; 0,53)	0,27 (0,14; 0,51)	0,27 (0,14; 0,54)	DOS_NIR_CP

Tabela 35. Wyniki porównania pośredniego: SAEs.

CP	1,00 (0,68; 1,48)	1,24 (0,84; 1,83)	1,59 (1,08; 2,33)	3,21 (1,83; 5,94)
1,00 (0,67; 1,47)	DUR_CP	1,23 (0,84; 1,81)	1,59 (0,91; 2,74)	3,20 (1,61; 6,60)
0,81 (0,55; 1,19)	0,81 (0,55; 1,19)	DUR_OLA_CP	1,28 (0,75; 2,21)	2,61 (1,31; 5,28)
0,63 (0,43; 0,93)	0,63 (0,37; 1,09)	0,78 (0,45; 1,34)	DOS_CP	2,03 (1,02; 4,13)
0,31 (0,17; 0,55)	0,31 (0,15; 0,62)	0,38 (0,19; 0,76)	0,49 (0,24; 0,98)	DOS_NIR_CP

Tabela 36. Wyniki porównania pośredniego: zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia.

CP	1,15 (0,73; 1,81)	1,41 (0,91; 2,20)	3,76 (2,03; 7,60)
0,87 (0,55; 1,37)	DUR_CP	1,23 (0,80; 1,88)	3,29 (1,50; 7,59)
0,71 (0,45; 1,10)	0,81 (0,53; 1,26)	DUR_OLA_CP	2,68 (1,23; 6,08)
0,27 (0,13; 0,49)	0,30 (0,13; 0,67)	0,37 (0,16; 0,81)	DOS_NIR_CP

W ramach porównania pośredniego obserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania schematów z durwalumabem – w przypadku schematu DUR+CP, ryzyko było istotnie mniejsze w porównaniu z większością rozpatrywanych komparatorów (z wyjątkiem schematu CP, względem którego nie odnotowano istotnych różnic), natomiast schemat DUR+OLA+CP generalnie niósł podobne ryzyko opisywanych zdarzeń co pozostałe komparatory, z wyjątkiem porównania z DOS+NIR+CP, gdzie ryzyko było istotnie zmniejszone. W przypadku pozostałych rozpatrywanych zdarzeń (SAEs, ryzyko zakończenia leczenia), oba schematy charakteryzowało podobne ryzyko ich wystąpienia w porównaniu z większością komparatorów – jedynie względem schematu DOS+NIR+CP w obu przypadkach obserwowano istotne zmniejszenia ryzyka wystąpienia SAEs oraz ryzyka zakończenia leczenia w wyniku AEs.

Biorąc pod uwagę dane z badania DUO-E, schemat LYNPARZA + IMFINZI jest ogólnie dobrze tolerowany (profil bezpieczeństwa był ogólnie zgodny ze znanymi profilami poszczególnych leków) i przynosi większe korzyści w porównaniu z samą CP i IO + CP (immunoterapią + chemioterapią) u pacjentek z pMMR, których potrzeby są w największym stopniu niezaspokojone. Choroba tej grupy pacjentek ma charakter heterogeny i jest trudna do leczenia, a dodanie inhibitora PARP może uzupełnić efekty IO + CP poprzez wzmocnienie odporności przeciwnowotworowej i potencjalnie trwalsze korzyści w porównaniu z IO + CP.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono siedem badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Ich wyniki zamieszczono poniżej.

Blank 2024

Jest to doniesienie konferencyjne, prezentujące wyniki dodatkowej, eksploracyjnej analizy PFS w badaniu DUO-E – analizowano wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem BMI (<25 vs ≥25), zastosowania wcześniejszej

chemioterapii (tak vs nie), wcześniejszego leczenia chirurgicznego (tak vs nie) oraz wcześniejszej radioterapii (tak vs nie). Przedstawiono dane analizowane w momencie głównej analizy, z odcięciem danych 12 kwietnia 2023 roku. Autorzy doniesienia przedstawili dokładne wyniki dla populacji ITT, a w przypadku uwzględnianych w przedstawionej analizie podgrup dMMR oraz pMMR ograniczono się jedynie do stwierdzenia, że analizy wskazywały spójny efekt: HR<1 dla porównania DUR+CP vs CP (podgrupa dMMR) oraz DUR+OLA+CP (podgrupa pMMR).

Tabela 37. Wyniki oceny PFS w wybranych podgrupach populacji ITT badania DUO-E, doniesienie Blank 2024.

N	CP (N = 241)	DUR+CP (N = 238)	HR v CP (95% CI)	DUR+OLA+CP (N = 239)	HR v CP (95% CI)
<25	59/78	54/84	0,76 (0,53; 1,11)	46/80	0,59 (0,40; 0,87)
≥25	112/161	84/152	0,64 (0,48; 0,85)	79/158	0,50 (0,37; 0,66)
Wcześniejsza chemioterapia					
Tak	43/51	38/51	1,15 (0,74; 1,79)	36/54	0,55 (0,35; 0,86)
Nie	130/190	101/187	0,61 (0,47; 0,79)	90/185	0,52 (0,39; 0,68)
Wcześniejszy zabieg chirurgiczny					
Tak	145/202	116/205	0,68 (0,53; 0,87)	103/207	0,53 (0,41; 0,68)
Nie	28/39	23/33	0,70 (0,40; 1,24)	23/32	0,52 (0,29; 0,92)
Wcześniejsza radioterapia					
Tak	52/71	45/73	0,81 (0,54; 1,21)	55/85	0,72 (0,49; 1,05)
Nie	121/170	94/165	0,63 (0,48; 0,83)	71/154	0,44 (0,32; 0,59)

Huang 2024

Huang 2024 to przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, który został opublikowany 21 października 2024 roku, a więc w dniu przeprowadzenia przeglądu systematycznego w ramach przedstawianej analizy (rekord ten nie wystąpił w prowadzonym przeglądzie systematycznym – prawdopodobnie, w momencie wyszukiwania nie został jeszcze dodany do bazy, lub nie został jeszcze poprawnie zaindeksowany).

W ramach systematycznego przeglądu i metaanalizy sieciowej dokonano systematycznego przeszukania internetowych baz danych (Cochrane Library, Embase, PubMed, Web of Science) w celu zidentyfikowania randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) opublikowanych do 31 grudnia 2023 r. Przeszukiwano również abstrakty z konferencji ESMO, ASCO i SGO. Kryteria włączenia obejmowały badania dotyczące pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w których porównywano połączenie inhibitorów immunologicznych punktów kontroli (ICI) z chemioterapią z samą chemioterapią, jako leczenie pierwszej linii. Oceniano czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i zdarzenia niepożądane. W obliczeniach metaanalizy sieciowej wykorzystano metodologię bayesowską. W ramach oceny uwzględniono badanie DUO-E i prezentowano wyniki dla porównania DUR+CP oraz DUR+OLA+CP z pozostałymi komparatorami uwzględnianymi w analizie – dane odnośnie oceny PFS oraz OS dla tych porównań podsumowano w tabelach poniżej. W poniższych tabelach nie uwzględniano wyników dla awelumabu i atezolizumabu, które nie stanowią komparatorów.

Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej PFS w populacji ogólnej, HR (95% CrI), przegląd Huang 2024.

wiersz vs kolumna	CP (R6)	DUR+CP (R3)	DOS+CP (R2)
DUR+OLA+CP (R1)	0,77 (0,70; 0,85)	0,90 (0,78; 1,03)	0,94 (0,81; 1,08)
DOS+CP (R2)	0,82 (0,75; 0,91)	0,96 (0,84; 1,10)	---
DUR+CP (R3)	0,86 (0,78; 0,95)	---	---

Tabela 39. Wyniki metaanalizy sieciowej PFS w populacji pMMR, HR (95% CI), przegląd Huang 2024.

wiersz vs kolumna	CP (R6)	DUR+CP (R4)	DOS+CP (R3)	DUR+OLA+CP (R2)
PEM+CP (R1)	0,77 (0,68; 0,86)	0,86 (0,73; 1,01)	0,88 (0,76; 1,02)	0,98 (0,83; 1,15)
DUR+OLA+CP (R2)	0,78 (0,70; 0,87)	0,88 (0,76; 1,03)	0,88 (0,76; 1,03)	---
DOS+CP (R3)	0,89 (0,80; 0,99)	1,00 (0,86; 1,16)	---	---

DUR+CP (R4)	0,89 (0,80; 0,99)	---	---	---
CP (R6)	---	---	---	---

Tabela 40. Wyniki metaanalizy sieciowej PFS w populacji dMMR, HR (95% CI), przegląd Huang 2024.

wiersz vs kolumna	CP (R7)	DUR+CP (R5)	DUR+OLA+CP (R4)	PEM+CP (R2)
DOS+CP (R1)	0,58 (0,45; 0,74)	0,84 (0,58; 1,23)	0,85 (0,58; 1,23)	0,97 (0,71; 1,34)
PEM+CP (R2)	0,59 (0,48; 0,73)	0,87 (0,61; 1,22)	0,88 (0,62; 1,23)	---
DUR+OLA+CP (R4)	0,68 (0,52; 0,89)	0,99 (0,67; 1,47)	---	---
DUR+CP (R5)	0,69 (0,52; 0,91)	---	---	---

Tabela 41. Wyniki metaanalizy sieciowej OS w populacji ogólnej, HR (95% CI), przegląd Huang 2024.

wiersz vs kolumna	CP (R5)	DUR+CP (R3)	DOS+CP (R2)
DUR+OLA+CP (R1)	0,80 (0,69; 0,92)	0,89 (0,73; 1,09)	0,97 (0,79; 1,18)
DOS+CP (R2)	0,82 (0,72; 0,95)	0,90 (0,75; 1,08)	---
DUR+CP (R3)	0,98 (0,78; 1,03)	---	---
CP (R5)	---	---	---

Ogółem, wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na takie same wnioski, co wyniki badania DUO-E, wskazując istotnie lepszy efekt terapii skojarzonych z durwalumabem, wobec samej chemioterapii opartej na platynie. W analizach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami opartymi na durwalumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub pembrolizumabie.

Pepin 2024

Pepin 2024 to doniesienie konferencyjne do badania DUO-E, które zostało zidentyfikowane w ramach przeglądu doniesień konferencyjnych prowadzonego w ramach przedstawionej analizy. Nie zostało uwzględnione w opisie, gdyż prezentowało te same wyniki (oceny bezpieczeństwa), które zostały zawarte w publikacji głównej do badania DUO-E i zostały już opisane w analizie.

Tjokrowidjaja 2024

Tjokrowidjaja 2024 to przegląd systematyczny z metaanalizą, który został opublikowany w grudniu 2024 roku, a więc po dacie przeglądu systematycznego wykonanego w ramach przedstawianej analizy (przegląd wykonano 21 października 2024 roku). Celem przeglądu była ogólna ocena efektywności schematów chemioterapii w leczeniu 1 linii pacjentek z rakiem endometrium, w zależności od statusu MMR (nie oceniano więc porównania schematów leczenia, a jedynie efekty pomiędzy grupami dMMR oraz pMMR). Przejrzano bazy danych Cochrane oraz Medline, uwzględniano badania RCT oceniające chemioterapię w 1 linii leczenia zaawansowanego raka endometrium (badania z inhibitorami PD-1/PDL-1 włączono tylko wtedy, gdy zawierały również ramię, gdzie stosowano tylko chemioterapię opartą na platynie). Autorzy zidentyfikowali i włączyli do obliczeń badanie DUO-E, ale opracowanie nie miało na celu oceny skuteczności/bezpieczeństwa poszczególnych schematów leczenia, więc nie raportowano szczegółowo wyników badania. Ogółem, autorzy stwierdzili, że skuteczność chemioterapii jest podobna w obrębie podgrup dMMR oraz pMMR.

Van Nieuwenhuysen 2024

Jest to doniesienie konferencyjne, prezentujące wyniki dodatkowej, eksploracyjnej analizy PFS w badaniu DUO-E – analizowano wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MSI (niestabilności mikrosatelitarnej: wysoka [high] ≥ 0,0124, niejasna [equivocal] >0,0041 i <0,0124 oraz stabilna [stable] ≤0,0041. Przedstawiono dane analizowane w momencie głównej analizy, z odcięciem danych 12 kwietnia 2023 roku. Oprócz statusu MSI, raportowano również wyniki w podgrupie dMMR oraz w połączonej podgrupie dMMR i wysokiej MSI (MSI-H), tzn. pacjentów spełniających jedno lub drugie kryterium, lub oba. Ogółem stwierdzono, że korzystny efekt terapeutyczny terapii DUR+CP vs CP utrzymywał się w analizowanych podgrupach, niezależnie czy rozpatrywano podgrupę dMMR, MSI-H, czy obie te podgrupy łącznie.

Tabela 42. Odsetek pacjentów w wyróżnionych podgrupach populacji ITT badania DUO-E, doniesienie Van Nieuwenhuysen 2024.

Charakterystyka	CP (n=241)	DUR+CP (n=238)	DUR+OLA+CP (n=239)	Ogółem (n=718)
Status MMR, %				
pMMR	79,7	80,7	79,9	80,1
dMMR	20,3	19,3	20,1	19,9
Status MSI (na tkanę), %				
Wysoka (MSI-H)	13,7	15,5	18,0	15,7
Niejasna	2,5	3,4	2,9	2,9
Stabilna	44,0	42,0	46,4	44,2
Nieustalona	39,8	39,1	32,6	37,2

Tabela 43. Wyniki oceny PFS w wyróżnionych podgrupach populacji ITT badania DUO-E, doniesienie Van Nieuwenhuysen 2024.

Analizowana podgrupa	Interwencja	Zdarzenia PFS, n (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies]	HR (95% CI) vs CP
dMMR (n=143)	CP (n=49)	25 (51,0)	7,0 (6,7; 14,8)	-
	DUR+CP (n=46)	15 (32,6)	NO (NO; NO)	0,42 (0,22; 0,80)
	DUR+OLA+CP (n=48)	18 (37,5)	31,8 (12,4; NO)	0,41 (0,21; 0,75)
MSI-H (n=113)	CP (n=33)	21 (63,6)	6,9 (5,5; 13,1)	-
	DUR+CP (n=37)	13 (35,1)	26,0 (9,7; NO)	0,35 (0,17; 0,70)
	DUR+OLA+CP (n=43)	17 (39,5)	31,8 (12,3; NO)	0,31 (0,16; 0,60)
dMMR i/lub MSI-H (n=161)	CP (n=52)	28 (53,8)	7,0 (6,3; 13,5)	-
	DUR+CP (n=55)	17 (30,9)	NO (NO; NO)	0,37 (0,20; 0,67)
	DUR+OLA+CP (n=54)	20 (37,0)	31,8 (13,9; NO)	0,37 (0,20; 0,67)

Wan 2024

Publikacja Wan 2024 przedstawia przegląd systematyczny z metaanalizą, który oceniał ogólnie skuteczność inhibitorów PD-1/PD-L1 stosowanych w monoterapii – nie uwzględniał więc interwencji, które stanowiły przedmiot oceny przedstawionej analizy, i nie włączono w nim żadnych badań oceniających terapie skojarzone durwalumabu – w tym badania DUO-E.

Zhu 2024

Przegląd systematyczny Zhu 2024 dotyczył porównania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium w ramach metaanalizy sieciowej; autorzy przeprowadzili również analizy ekonomiczne dla ocenianych terapii. Przegląd uwzględniał badania RCT III fazy, oceniające leczenie w 1 linii pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, natomiast wyszukiwanie prowadzono w bazach Pubmed, Embase, Cochrane oraz Web of Science, do 30 października 2023 roku. Oceniano OS oraz PFS w populacji ogólnej, a także w podgrupach pacjentek z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad i stabilnością mikrosatelitarną (pMMR/MMS), a także w podgrupie z nieprawidłowo funkcjonującym systemem naprawy, z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H). Uzyskane wyniki podsumowano w tabelach poniżej. W poniższych tabelach nie uwzględniano wyników dla atezolizumabu, który nie stanowi komparatora.

Tabela 44. Wyniki metaanalizy sieciowej OS w populacji ogólnej, HR (95% CI), przegląd Zhu 2024.

kolumna vs wiersz	CP	DOS+CP	DUR+CP	DUR+OLA+CP	PEM+CP
CP	---	0,64 (0,47; 0,88)	0,77 (0,59; 1,01)	0,59 (0,45; 0,78)	0,77 (0,55; 1,08)
DOS+CP	1,56 (1,14; 2,15)	---	1,20 (0,79; 1,83)	0,92 (0,60; 1,41)	1,20 (0,76; 1,91)
DUR+CP	1,30 (0,99; 1,71)	0,83 (0,55; 1,27)	---	0,77 (0,58; 1,03)	1,00 (0,65; 1,54)
DUR+OLA+CP	1,69 (1,28; 2,24)	1,08 (0,71; 1,65)	1,30 (0,98; 1,74)	---	1,30 (0,84; 2,02)

PEM+CP	1,30 (0,93; 1,82)	0,83 (0,52; 1,32)	0,99 (0,65; 1,54)	0,77 (0,50; 1,19)	---
--------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----

Tabela 45. Wyniki metaanalizy sieciowej OS w populacji dMMR/MSI-H, HR (95% CI), przegląd Zhu 2024.

kolumna vs wiersz	CP	DOS+CP	DUR+CP	DUR+OLA+CP	PEM+CP
CP	---	0,30 (0,13; 0,70)	0,77 (0,59; 1,01)	0,59 (0,45; 0,78)	0,43 (0,17; 1,07)
DOS+CP	3,33 (1,44; 7,74)	---	2,56 (1,06; 6,21)	1,97 (0,81; 4,78)	1,43 (0,42; 4,95)
DUR+CP	1,30 (0,99; 1,71)	0,39 (0,16; 0,95)	---	0,77 (0,58; 1,03)	0,56 (0,22; 1,45)
DUR+OLA+CP	1,69 (1,28; 2,24)	0,51 (0,21; 1,23)	1,30 (0,98; 1,74)	---	0,73 (0,28; 1,89)
PEM+CP	2,33 (0,94; 5,78)	0,70 (0,20; 2,41)	1,79 (0,69; 4,62)	1,37 (0,53; 3,56)	---

Tabela 46. Wyniki metaanalizy sieciowej OS w populacji pMMR/MSS, HR (95% CI), przegląd Zhu 2024.

kolumna vs wiersz	CP	DOS+CP	DUR+CP	DUR+OLA+CP	PEM+CP
CP	---	0,73 (0,47; 1,15)	0,77 (0,51; 1,15)	0,59 (0,39; 0,89)	0,81 (0,48; 1,36)
DOS+CP	1,37 (0,98; 1,92)	---	1,05 (0,68; 1,62)	0,81 (0,52; 1,25)	1,11 (0,65; 1,90)
DUR+CP	1,30 (0,99; 1,71)	0,95 (0,62; 1,46)	---	0,77 (0,58; 1,03)	1,05 (0,64; 1,74)
DUR+OLA+CP	1,69 (1,28; 2,24)	1,24 (0,80; 1,91)	1,30 (0,98; 1,74)	---	1,37 (0,83; 2,27)
PEM+CP	1,24 (0,81; 1,88)	0,90 (0,53; 1,55)	0,95 (0,58; 1,57)	0,73 (0,44; 1,21)	---

Tabela 47. Wyniki metaanalizy sieciowej PFS w populacji ogólnej, HR (95% CI), przegląd Zhu 2024.

kolumna vs wiersz	CP	DOS+CP	DUR+CP	DUR+OLA+CP	PEM+CP
CP	---	0,64 (0,51; 0,80)	0,71 (0,59; 0,85)	0,55 (0,46; 0,67)	0,50 (0,40; 0,62)
DOS+CP	1,56 (1,25; 1,96)	---	1,11 (0,83; 1,48)	0,86 (0,64; 1,16)	0,78 (0,57; 1,07)
DUR+CP	1,41 (1,17; 1,70)	0,90 (0,67; 1,21)	---	0,78 (0,64; 0,95)	0,71 (0,53; 0,94)
DUR+OLA+CP	1,81 (1,50; 2,20)	1,16 (0,86; 1,56)	1,29 (1,06; 1,56)	---	0,91 (0,68; 1,21)
PEM+CP	2,00 (1,61; 2,49)	1,28 (0,94; 1,75)	1,42 (1,06; 1,89)	1,10 (0,82; 1,48)	---

Tabela 48. Wyniki metaanalizy sieciowej PFS w populacji dMMR/MSI-H, HR (95% CI), przegląd Zhu 2024.

kolumna vs wiersz	CP	DOS+CP	DUR+CP	DUR+OLA+CP	PEM+CP
CP	---	0,28 (0,16; 0,50)	0,42 (0,25; 0,72)	0,41 (0,24; 0,69)	0,30 (0,19; 0,48)
DOS+CP	3,57 (2,02; 6,31)	---	1,50 (0,69; 3,28)	1,46 (0,67; 3,18)	1,07 (0,51; 2,23)
DUR+CP	2,38 (1,40; 4,05)	0,67 (0,31; 1,45)	---	0,97 (0,56; 1,69)	0,71 (0,35; 1,45)
DUR+OLA+CP	2,44 (1,44; 4,15)	0,68 (0,32; 1,49)	1,03 (0,59; 1,79)	---	0,73 (0,36; 1,48)
PEM+CP	3,33 (2,10; 5,30)	0,93 (0,45; 1,95)	1,40 (0,69; 2,84)	1,36 (0,68; 2,76)	---

Tabela 49. Wyniki metaanalizy sieciowej PFS w populacji pMMR/MSS, HR (95% CI), przegląd Zhu 2024.

kolumna vs wiersz	CP	DOS+CP	DUR+CP	DUR+OLA+CP	PEM+CP
CP	---	0,76 (0,59; 0,98)	0,76 (0,63; 0,93)	0,58 (0,47; 0,71)	0,54 (0,41; 0,71)
DOS+CP	1,32 (1,02; 1,70)	---	1,01 (0,73; 1,39)	0,76 (0,55; 1,05)	0,71 (0,49; 1,03)
DUR+CP	1,31 (1,07; 1,60)	0,99 (0,72; 1,38)	---	0,75 (0,61; 0,93)	0,71 (0,50; 0,99)
DUR+OLA+CP	1,74 (1,42; 2,14)	1,32 (0,95; 1,83)	1,33 (1,08; 1,64)	---	0,94 (0,67; 1,32)
PEM+CP	1,85 (1,41; 2,44)	1,41 (0,97; 2,05)	1,42 (1,01; 1,99)	1,07 (0,76; 1,50)	---

Ogółem, wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na takie same wnioski, co wyniki badania DUO-E, wskazując istotnie lepszy efekt terapii skojarzonych z durwalumabem, wobec samej chemioterapii opartej na platynie. W analizach w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami opartymi na durwalumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub pembrolizumabie. Analiza OS w populacji dMMR wskazywała na możliwość istotnych różnic w porównaniu terapii DUR+CP

vs dostarlizumab+CP, na korzyść dostarlizumabu (HR = 2,56 [95% CI: 1,06; 6,21]), podobnie, analiza PFS w populacji pMMR wskazywała na istotny efekt w porównaniu DUR+CP vs pembrolizumab+CP (HR = 1,42 [95% CI: 1,01; 1,99]), ale wynik znajdował się blisko granicy istotności statystycznej.

W wyniku wyszukiwań własnych, Agencja odnalazła sześć badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Ich wyniki zamieszczono poniżej.

Przeglądy systematyczne *Gouveia 2025*, *Ren 2025* oraz *She 2024* stanowiły ogólne opracowania, mające na celu określenie skuteczności inhibitorów PD-1 oraz PD-L1 jako całości, nie oceniano więc skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych schematów. Ogółem, w każdym z tych przeglądów uwzględniono badanie DUO-E, więc opracowania te potwierdziły trafność zastosowanej w przedłożonej analizie strategii wyszukiwania, identyfikującej to badanie jako jedyne badanie RCT spełniające przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia. Jednocześnie, opracowania te uwzględniały wyniki tego badania raportowane w publikacji *Westin 2024*, więc nie prezentowały żadnych nowych wyników, które mogłyby zostać przedstawione w niniejszej analizie.

Publikacje *Meyer 2025*, *Van Nieuwenhuysen 2025* oraz *Westin 2025* przedstawiały dodatkowe doniesienia konferencyjne z wynikami badania DUO-E. W ramach doniesienia *Meyer 2025*, raportowano bardziej szczegółowe wyniki oceny jakości życia pacjentów, według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-EN24 – zmianę od wartości wyjściowej wyniku tych skal po 12 miesiącach obserwacji, wraz z różnicą pomiędzy ocenianymi grupami. Dane przedstawiono dla populacji ITT, oraz w podgrupie dMMR, dla porównania DUR+CP vs CP. Analogiczne dane, tyle że dla porównania DUR+OLA+CP vs CP, w populacji ITT oraz pMMR, przedstawiono w kolejnym doniesieniu, *Van Nieuwenhuysen 2025*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki dodatkowej oceny jakości życia: porównanie DUR+CP vs CP, populacje ITT oraz dMMR, doniesienie konferencyjne Meyer 2025.

Elementy skali	ITT, średnie (95% CI)			dMMR (95% CI)		
	CP (n=241)	DUR+CP (n=238)	MD (95% CI)	CP (n=49)	DUR+CP (n=46)	MD (95% CI)
EORTC QLQ-C30						
Podskale dotyczące funkcjonowania pacjenta						
GHS/QoL	-2,8 (-4,6; -0,9)	-2,7 (-4,5; -0,9)	0,0 (-2,5; 2,6)	-10,0 (-14,3; -5,8)	-5,3 (-9,5; -1,1)	4,8 (-1,2; 10,8)
Funkcjonowanie fizyczne	-5,3 (-7,3; -3,2)	-3,6 (-5,6; -1,6)	1,7 (-1,2; 4,5)	-12,2 (-16,9; -7,5)	-1,9 (-6,6; 2,8)	10,3 (3,5; 17,0)
Pełnienie ról	-6,2 (-8,8; -3,6)	-5,1 (-7,6; -2,5)	1,1 (-2,5; 4,7)	-12,4 (-19,0; -5,7)	-5,3 (-11,9; 1,3)	7,1 (-2,4; 16,5)
Funkcjonowanie emocjonalne	3,2 (1,0; 5,3)	3,2 (1,1; 5,3)	0,0 (-3,0; 3,0)	3,5 (-1,7; 8,7)	2,7 (-2,4; 7,8)	-0,8 (-8,2; 6,5)
Funkcjonowanie poznawcze	-5,1 (-7,0; -3,2)	-4,3 (-6,2; -2,5)	0,7 (-1,9; 3,4)	-7,7 (-12,2; -3,2)	-9,4 (-13,8; -4,9)	-1,6 (-7,9; 4,7)
Funkcjonowanie społeczne	-2,5 (-4,9; -0,1)	-3,6 (-5,9; -1,2)	-1,1 (-4,5; 2,3)	-4,9 (-11,1; 1,2)	-3,8 (-9,9; 2,4)	1,1 (-7,6; 9,9)
Podskale dotyczące objawów						
Ból	1,0 (-1,3; 3,4)	-0,4 (-2,8; 1,9)	-1,5 (-4,8; 1,8)	2,6 (-3,0; 8,2)	-1,9 (-7,4; 3,5)	-4,5 (-12,4; 3,3)
Zmęczenie	6,7 (5,1; 8,2)	5,2 (3,6; 6,7)	-1,5 (-3,7; 0,7)	11,8 (6,9; 16,8)	3,9 (-0,9; 8,7)	-7,9 (-14,9; -0,9)
Utrata apetytu	-1,7 (-3,9; 0,5)	-2,4 (-4,6; -0,2)	-0,7 (-3,8; 2,4)	4,6 (-0,9; 10,1)	-5,1 (-10,5; 0,2)	-9,8 (-17,6; -1,9)
Nudności/wymioty	1,1 (-0,2; 2,3)	1,2 (0,0; 2,4)	0,2 (-1,6; 1,9)	2,7 (-0,1; 5,5)	2,1 (-0,6; 4,7)	-0,6 (-4,5; 3,2)
Duszność	4,4 (2,3; 6,4)	4,6 (2,6; 6,7)	0,3 (-2,3; 3,1)	6,5 (1,5; 11,5)	5,5 (0,7; 10,3)	-1,0 (-8,0; 6,0)
Bezsenność	-4,4 (-6,9; -1,9)	-3,2 (-5,6; -0,7)	1,2 (-2,3; 4,7)	-0,9 (-6,5; 4,8)	2,6 (-2,9; 8,2)	3,5 (-4,5; 11,4)
Zaparcia	-1,0 (-3,2; 1,1)	-2,0 (-4,1; 0,1)	-0,9 (-3,9; 2,1)	9,7 (4,2; 15,3)	2,1 (-3,3; 7,4)	-7,7 (-15,4; 0,1)
Biegunki	1,9 (0,4; 3,4)	2,3 (0,8; 3,8)	0,4 (-1,8; 2,5)	4,0 (0,0; 7,9)	5,9 (2,1; 9,7)	1,9 (-3,5; 7,4)
EORTC QLQ-EN24						
Objawy urologiczne	-1,4 (-2,8; 0,1)	0,0 (-1,4; 1,5)	1,4 (-0,7; 3,5)	0,3 (-3,5; 4,1)	3,5 (-0,3; 7,4)	3,3 (-2,2; 8,7)
Objawy ze strony ukł. pokarmowego	-0,9 (-2,2; 0,3)	-0,1 (-1,4; 1,1)	0,8 (-0,9; 2,5)	1,4 (-1,1; 4,0)	0,1 (-2,5; 2,7)	-1,3 (-5,0; 2,3)

Elementy skali	ITT, średnie (95% CI)			dMMR (95% CI)		
	CP (n=241)	DUR+CP (n=238)	MD (95% CI)	CP (n=49)	DUR+CP (n=46)	MD (95% CI)
Poziom zainteres. akt. seksualną	1,5 (-0,1; 3,2)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,0 (-2,3; 2,4)	1,5 (-1,9; 4,9)	-0,8 (-4,2; 2,6)	-2,3 (-7,1; 2,6)
Akt. seksualna	0,6 (-0,9; 2,1)	0,8 (-0,7; 2,2)	0,1 (-1,9; 2,2)	1,6 (-0,8; 4,0)	1,1 (-1,3; 3,5)	-0,5 (-3,9; 2,9)
Ból pleców/miednicy	-4,1 (-6,5; -1,6)	-4,5 (-6,9; -2,0)	-0,4 (-3,8; 3,0)	-1,9 (-7,6; 3,9)	-3,0 (-8,7; 2,7)	-1,2 (-9,2; 6,9)
Zmiany smaku	9,7 (7,2; 12,3)	10,9 (8,2; 13,5)	1,1 (-2,6; 4,8)	12,2 (6,4; 18,0)	9,3 (3,5; 15,1)	-2,9 (-11,1; 5,3)
Obrzęk limfatyczny	6,4 (4,2; 8,6)	6,9 (4,7; 9,2)	0,6 (-2,6; 3,7)	6,3 (1,9; 10,7)	5,7 (1,3; 10,1)	-0,6 (-6,8; 5,6)
Niska samoocena	13,4 (10,3; 16,6)	15,3 (12,1; 18,5)	1,9 (-2,6; 6,4)	19,3 (11,8; 27,1)	16,3 (8,6; 24,1)	-3,0 (-14,1; 8,1)
Mrowienie/drętwienie	29,4 (26,0; 32,8)	28,9 (25,4; 32,3)	-0,5 (-5,4; 4,3)	34,8 (26,5; 43,1)	34,1 (25,7; 42,5)	-0,7 (-12,5; 11,0)
Bóle mięśni	12,0 (9,4; 14,6)	11,4 (8,7; 14,1)	-0,6 (-4,3; 3,1)	17,2 (10,5; 23,8)	15,3 (8,6; 21,9)	-1,9 (-11,3; 7,5)
Utrata włosów	28,0 (25,1; 30,8)	29,7 (26,8; 32,6)	1,8 (-2,3; 5,8)	25,5 (18,8; 32,2)	29,7 (22,8; 36,6)	4,2 (-5,7; 14,0)

Tabela 51. Wyniki dodatkowej oceny jakości życia: porównanie DUR+OLA+CP vs CP, populacje ITT oraz pMMR, doniesienie konferencyjne Van Nieuwenhuysen 2025.

Elementy skali	ITT, średnie (95% CI)			pMMR (95% CI)		
	CP (n=241)	DUR+OLA+CP (n=238)	MD (95% CI)	CP (n=49)	DUR+OLA+CP (n=46)	MD (95% CI)
EORTC QLQ-C30						
Podskale dotyczące funkcjonowania pacjenta						
GHS/QoL	-2,8 (-4,6; -0,9)	-3,6 (-5,4; -1,9)	-0,9 (-3,4; 1,6)	-0,9 (-2,8; 1,1)	-3,1 (-4,9; -1,3)	-2,2 (-4,9; 0,4)
Funkcjonowanie fizyczne	-5,3 (-7,3; -3,2)	-5,9 (-7,8; -3,9)	-0,6 (-3,4; 2,2)	-3,8 (-5,8; -1,4)	-6,0 (-8,1; -3,9)	-2,5 (-5,5; 0,6)
Pełnienie ról	-6,2 (-8,8; -3,6)	-6,5 (-9,0; -4,1)	-0,3 (-3,9; 3,2)	-4,5 (-7,1; -1,9)	-6,2 (-8,7; -3,7)	-1,7 (-5,4; 1,9)
Funkcjonowanie emocjonalne	3,2 (1,0; 5,3)	3,5 (1,5; 5,6)	0,4 (-2,8; 3,3)	3,3 (1,1; 5,5)	3,6 (1,5; 5,7)	0,3 (-2,7; 3,4)
Funkcjonowanie poznawcze	-5,1 (-7,0; -3,2)	-4,9 (-6,7; -3,1)	0,1 (-2,5; 2,7)	-4,4 (-6,4; -2,4)	-5,1 (-7,0; -3,3)	-0,7 (-3,5; 2,0)
Funkcjonowanie społeczne	-2,5 (-4,9; -0,1)	-3,9 (-6,1; -1,6)	-1,4 (-4,7; 1,9)	-1,7 (-4,2; 0,8)	-3,6 (-6,0; -1,2)	-1,9 (-5,4; 1,5)
Podskale dotyczące objawów						
Ból	1,0 (-1,3; 3,4)	-2,2 (-4,4; 0,0)	-3,2 (-6,5; 0,0)	0,3 (-2,2; 2,8)	-1,9 (-4,2; 0,5)	-2,1 (-5,6; 1,3)
Zmęczenie	6,7 (5,1; 8,2)	7,4 (5,9; 8,8)	0,7 (-1,4; 2,8)	5,5 (3,3; 7,8)	7,8 (5,7; 10,0)	2,3 (-0,7; 5,4)
Utrata apetytu	-1,7 (-3,9; 0,5)	3,5 (1,5; 5,6)	5,2 (2,2; 8,2)	-3,0 (-5,4; -0,6)	4,9 (2,6; 7,1)	7,9 (4,5; 11,2)
Nudności/wymioty	1,1 (-0,2; 2,3)	4,0 (2,9; 5,2)	2,9 (1,2; 4,6)	0,6 (-0,8; 1,9)	4,4 (3,1; 5,7)	3,8 (1,9; 5,7)
Duszność	4,4 (2,3; 6,4)	3,9 (1,9; 5,8)	-0,5 (-3,4; 2,3)	3,9 (1,7; 6,1)	4,4 (2,3; 6,5)	0,5 (-2,5; 3,5)
Bezsenność	-4,4 (-6,9; -1,9)	-3,4 (-5,8; -1,1)	1,0 (-2,4; 4,4)	-6,2 (-7,9; -2,5)	-2,9 (-5,4; -0,3)	2,3 (-1,4; 6,0)
Zaparcia	-1,0 (-3,2; 1,1)	0,4 (-1,6; 2,4)	1,4 (-1,5; 4,4)	-3,7 (-6,1; -1,4)	0,9 (-1,4; 3,1)	4,6 (1,3; 7,8)
Biegunki	1,9 (0,4; 3,4)	1,9 (0,5; 3,4)	0,0 (-2,1; 2,1)	1,5 (-0,2; 3,1)	1,7 (0,2; 3,3)	0,3 (-2,0; 2,5)
EORTC QLQ-EN24						
Objawy urologiczne	-1,4 (-2,8; 0,1)	-1,1 (-2,5; 0,3)	0,3 (-1,8; 2,3)	-1,8 (-3,4; -0,2)	-1,1 (-2,7; 0,4)	0,6 (-1,6; 2,9)
Objawy ze strony ułk. pokarmowego	-0,9 (-2,2; 0,3)	-0,4 (-1,6; 0,8)	0,6 (-1,1; 2,2)	-1,5 (-2,9; -0,2)	-0,2 (-1,5; 1,1)	1,3 (-0,5; 3,2)
Poziom zainteres. akt. seksualną	1,5 (-0,1; 3,2)	2,7 (1,1; 4,3)	1,2 (-1,1; 3,5)	1,7 (-0,2; 3,6)	2,5 (0,6; 4,3)	0,8 (-1,9; 3,4)

Elementy skali	ITT, średnie (95% CI)			pMMR (95% CI)		
	CP (n=241)	DUR+OLA+CP (n=238)	MD (95% CI)	CP (n=49)	DUR+OLA+CP (n=46)	MD (95% CI)
Akt. seksualna	0,6 (-0,9; 2,1)	2,0 (0,5; 3,4)	1,3 (-0,7; 3,4)	0,4 (-1,2; 2,1)	1,6 (-0,1; 3,2)	1,1 (-1,2; 3,5)
Ból pleców/miednicy	-4,1 (-6,5; -1,6)	-6,0 (-8,4; -3,7)	-2,0 (-5,3; 1,4)	-4,9 (-7,5; -2,3)	-5,3 (-7,8; -2,8)	-0,4 (-4,0; 3,2)
Zmiany smaku	9,7 (7,2; 12,3)	15,9 (13,4; 18,4)	6,2 (2,6; 9,7)	9,1 (6,2; 12,0)	16,3 (13,5; 19,1)	7,2 (3,2; 11,2)
Obrzęk limfatyczny	6,4 (4,2; 8,6)	8,1 (6,0; 10,2)	1,7 (-1,3; 4,8)	6,4 (3,9; 8,8)	8,0 (5,6; 10,4)	1,6 (-1,8; 5,0)
Niska samoocena	13,4 (10,3; 16,6)	16,4 (13,4; 19,5)	3,0 (-1,4; 7,4)	12,1 (8,7; 15,4)	14,8 (11,5; 18,1)	2,7 (-1,9; 7,4)
Mrowienie /dřtwienie	29,4 (26,0; 32,8)	28,6 (25,3; 31,9)	-0,8 (-5,6; 3,9)	27,9 (24,2; 31,5)	27,3 (23,8; 30,9)	-0,5 (-6,4; 4,6)
Bóle mięśni	12,0 (9,4; 14,6)	9,3 (6,8; 11,8)	-2,7 (-6,3; 0,9)	10,9 (8,1; 13,7)	8,3 (5,6; 11,1)	-2,5 (-6,4; 1,4)
Utrata włosów	28,0 (25,1; 30,8)	30,7 (28,0; 33,4)	2,8 (-1,2; 6,7)	28,4 (25,3; 31,6)	30,4 (27,4; 33,5)	2,0 (-2,4; 6,4)

W znacznej większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami, co wskazuje na to, że dodanie do standardowej chemioterapii durwalumabu, lub durwalumabu lub olaparybu, nie wpływa istotnie na jakość życia leczonych pacjentek. W doniesieniach raportowano również czas do pogorszenia leczenia według zmian wyniku oceny pełnienia ról/funkcjonowania fizycznego, bólu pleców/miednicy oraz objawów ze strony układu pokarmowego lub objawów urologicznych (zmiana o ≥ 10 punktów oznaczała poprawę/pogorszenie): nie obserwowano istotnych różnic w czasie do pogorszenia jakości życia w populacji ITT zarówno dla porównania DUR+CP vs CP (HR w zakresie od 0,86 do 1,15, nieistotne statystycznie), jak i DUR+OLA+CP vs CP (HR w zakresie od 0,74 do 1,00, nieistotne statystycznie). W doniesieniu Meyer 2025 zaznaczono jednak, że w populacji dMMR odnotowano istotne zmniejszone ryzyko casu do pogorszenia jakości życia w funkcjonowaniu fizycznym, HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,79), mediany 24,4 vs 2,25 miesiąca, oraz pełnienia ról HR = 0,48 (95% CI: 0,27; 0,8), mediany 10,1 vs 2,2 miesiąca. W pozostałych domenach nie odnotowano istotnych różnic w czasie do pogorszenia jakości życia pacjentek z dMMR (HR w zakresie od 0,79 do 1,16, nieistotne statystycznie).

Z kolei, doniesienie Westin 2025 prezentowało wyniki eksploracyjnej analizy w podgrupie pacjentek z grupy pMMR, według różnych biomarkerów, w tym statusu genów PD-L1, BRCA, TP53 oraz POLE. Wyniki oceny PFS według tych dodatkowych podgrup zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wyniki dodatkowej oceny PFS w populacji pMMR, według dodatkowych biomarkerów, doniesienie konferencyjne Westin 2025.

Podgrupa	Liczba zdarzeń PFS, n (%)			HR (95% CI)	
	CP (n = 192)	DUR+CP (n = 192)	DUR+OLA+CP (n = 191)	DUR+CP vs CP	DUR+OLA+CP vs CP
Wszystkie pacjentki pMMR	148/192 (77%)	124/192 (65%)	108/191 (57%)	0,77 (0,60; 0,97)	0,57 (0,44; 0,73)
Status PD-L1					
Dodatni, TAP $\geq 1\%$	94/124 (76%)	85/133 (64%)	54/112 (48%)	0,71 (0,53; 0,95)	0,44 (0,31; 0,61)
Ujemny, TAP $< 1\%$	53/67 (79%)	35/53 (66%)	52/73 (71%)	0,95 (0,61; 1,45)	0,87 (0,59; 1,28)
Nieznany	1/1 (100%)	4/6 (67%)	2/6 (33%)	-	-
Status mutacji HRR					
Obecna	22/27 (81%)	18/35 (46%)	22/40 (55%)	0,45 (0,23; 0,87)	0,47 (0,28; 0,86)
Brak	105/135 (78%)	89/131 (68%)	72/126 (57%)	0,82 (0,61; 1,08)	0,58 (0,43; 0,78)
Nieznany	21/30 (70%)	19/26 (73%)	14/25 (56%)	1,05 (0,56; 1,96)	0,74 (0,37; 1,45)
Status mutacji BRCA					
Obecna	11/13 (85%)	4/10 (40%)	7/14 (50%)	-	-
Brak	116/149 (78%)	101/156 (65%)	87/152 (57%)	0,77 (0,59; 1,00)	0,57 (0,43; 0,75)

Podgrupa	Liczba zdarzeń PFS, n (%)			HR (95% CI)	
	CP (n = 192)	DUR+CP (n = 192)	DUR+OLA+CP (n = 191)	DUR+CP vs CP	DUR+OLA+CP vs CP
Nieznany	21/30 (70%)	19/26 (73%)	14/25 (56%)	1,05 (0,56; 1,96)	0,74 (0,37; 1,45)
Status mutacji POLEM oraz TP53					
Mutacje POLEM	0/1 (0%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	-	-
Mutacje TP53	73/90 (81%)	68/101 (68%)	52/89 (58%)	0,80 (0,57; 1,11)	0,47 (0,32; 0,67)
TP53 w typie dzikim	54/71 (76%)	38/80 (60%)	41/72 (57%)	0,69 (0,44; 1,04)	0,71 (0,47; 1,07)
Nieznany	21/30 (70%)	19/26 (73%)	14/25 (56%)	1,05 (0,56; 1,96)	0,74 (0,37; 1,45)
Histologia w momencie diagnozy					
Endometroidalna	71/98 (72%)	61/108 (56%)	58/107 (52%)	0,74 (0,52; 1,04)	0,60 (0,42; 0,85)
Wydzielnicza	43/52 (83%)	40/56 (71%)	24/42 (57%)	0,76 (0,49; 1,18)	0,46 (0,27; 0,76)
Inna	34/42 (81%)	23/28 (82%)	28/42 (67%)	0,93 (0,54; 1,58)	0,64 (0,38; 1,06)
Stopień zaawansowania w ocenie histologicznej					
Niski (G1+G2)	64/87 (74%)	51/89 (57%)	48/90 (53%)	0,89 (0,61; 1,28)	0,68 (0,46; 0,96)
Wysoki (G3)	66/84 (79%)	58/83 (70%)	45/77 (58%)	0,85 (0,45; 0,93)	0,46 (0,31; 0,67)

Ogółem, w wyróżnionych podgrupach w większości przypadków obserwowano spójny efekt obu schematów durwalumabu w porównaniu z chemioterapią, potwierdzając istotny statystycznie wynik w całej ocenianej populacji pMMR.

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

IMFINZI (durwalumab)

Działania niepożądane wg ChPL Imfinzi

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 838 pacjentów uczestniczących w 3 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN i DUO-E). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (47,3%), niedokrwistość (44,9%), uczucie zmęczenia (38,8%), nudności (38,4%), małopłytkowość (28,0%), łysienie (27,4%), zaparcia (25,9%), zmniejszone łaknienie (21,2%), neuropatia obwodowa (21,2%), ból brzucha (20,3%), biegunka (19,1%), wysypka (18,5%), wymioty (18,0%), leukopenia (17,2%), gorączka (13,4%), artralgia (12,4%), kaszel/kaszel mokry (12,4%), świąd (11,8%), niedoczynność tarczycy (11,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,7%) i obrzęk tkanek obwodowych (10,1%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE były: neutropenia (30,7%), niedokrwistość (17,1%), małopłytkowość (9,9%), leukopenia (6,4%), uczucie zmęczenia (4,5%), gorączka neutropeniczna (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%) i zapalenie płuc (2,0%).

Specjalne ostrzeżenia

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. ChPL.

Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita dowolnego stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników w badaniach czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny. U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozpryskowej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rhabdomyoliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Pacjenci ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną

W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują występowanie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto, zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.

Środki ostrożności związane z leczeniem (produkt IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium)

Toksyczne działania hematologiczne

Zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (ang. pure red cell aplasia, PRCA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie PRCA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.

Zgłaszano występowanie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. autoimmune haemolytic anaemia, AIHA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie AIHA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.

LYNPARZA (olaparyb)

Działania niepożądane wg ChPL Lynparza

Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $>2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (14%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (2%) i małopłytkowość (2%).

Specjalne ostrzeżenia

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznów i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Podczas stosowania produktu Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem, zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) i (lub) niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA).

Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 , wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi. W przypadku potwierdzenia występowania PRCA lub AIHA leczenie produktem Lynparza i durwalumabem należy zakończyć.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotnym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprywacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Hepatotoksyczność

Odnotowano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów leczonych olaparybem. W razie pojawienia się objawów klinicznych lub oznak wskazujących na hepatotoksyczność należy natychmiast ocenić stan kliniczny pacjenta i oznaczyć parametry czynności wątroby. Jeśli u pacjenta podejrzewa się polekowe uszkodzenie wątroby (PUW), leczenie należy przerwać. W przypadku ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby należy rozważyć zaprzestanie leczenia, kiedy jest to uzasadnione klinicznie.

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa odnalezione na stronach FDA i EMA uwzględniono w ChPL wnioskowanych produktów leczniczych.

4.3. Komentarz Agencji

Do AK wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Bartoletti 2024 i Kim 2024. Oba przeglądy prezentowały wyniki (wyłącznie w zakresie populacji ITT i dMMR) z badania DUO-E, zamieszczone w analizie klinicznej wnioskodawcy.

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.

Wnioskodawca przedstawił uzupełnienie wybranych materiałów w dniu 28.05.2025 r. Ze względu na marginalne różnice oszacowań analizy podstawowej, a także niepełność analizy dodatkowej (co przedstawiono w rozdziale 5.3. i skomentowano w rozdziale 5.4. niniejszej AWA) przedstawiono wyłącznie oszacowania pierwotne.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności:

- produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia systemowego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (EC), po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym **w monoterapii** u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem;
- produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia systemowego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym **w skojarzeniu z produktem leczniczym Lynparza (olaparyb)** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (bez MSI-H).

Identyfikacja statusu wymagana jest przed włączeniem leczenia podtrzymującego. W przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia terapią skojarzoną także pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.

Równocześnie wnioskodawca wskazał, iż analiza obejmuje chorych na zaawansowanego EC niezależnie od statusu molekularnego guza a wyniki w raporcie przedstawiono łącznie dla całego zakresu wnioskowanych wskazań (tj. populacji dMMR i pMMR łącznie). Przedstawiono metodykę ważenia efektów zdrowotnych, kosztów w celu oszacowania współczynnika ICUR. W ocenie Agencji postępowanie jest niewłaściwe, co opisano w rozdziałach 5.3.1., 5.3.4. i 5.4. niniejszej AWA.

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii durwalumabem (DUR) lub durwalumabem i olaparybem (DUR+OLA) przyjęto:

- chemioterapię opartą o związki platyny (CHT) bez dalszego leczenia podtrzymującego.

Komentarz Agencji – formalnie jako komparator przyjęto postępowanie CHT+placebo ±placebo.

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania dostarlimabu i pembrolizumabu. Nie przedstawiono równocześnie formalnej analizy minimalizacji kosztów/ pełnej analizy inkrementalnej, co uniemożliwia wnioskowanie względem alternatywnych terapii.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) przyjmując perspektywę wspólną (NFZ+pacjent) jako tożsamą.

Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywni horyzont czasowy analizy (do wieku maksymalnie 100 lat).

Przedstawiono dodatkowe scenariusze analizy w horyzoncie 10-, 15- oraz 20-letnim.

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla analizowanej technologii, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) i zaadaptowano do warunków polskich poprzez modyfikacje skróty i wprowadzenie lokalnych danych.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów w analizie kosztów użyteczności wykorzystano kohortowy model podzielonego czasu przeżycia (PSM, ang. *Partitioned Survival Model*), w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na podstawie:

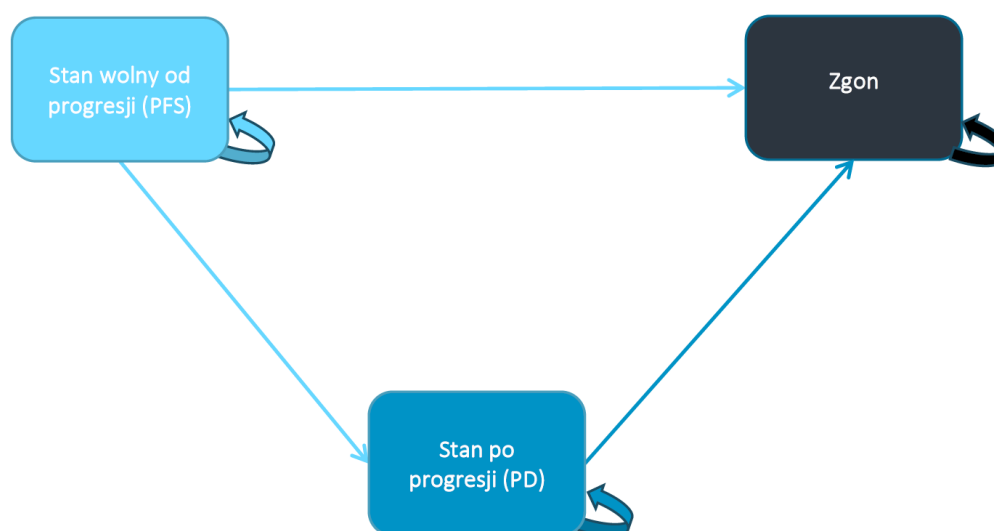
- przeżycia wolnego od progresji choroby (stan PFS) – zależny od krzywej PFS;
- przeżycia po progresji choroby (stan PD) – będący różnicą między krzywą OS i PFS
- czasu do wystąpienia zgonu (stan pochłaniający) – będący dopełnieniem krzywej OS do jedności.

Dodatkowo w modelu uwzględniono:

- czas trwania terapii – zależny od krzywej TTD;
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- parametry użyteczności stanów zdrowia.

Przebieg modelu rozpoczyna się od włączenia do leczenia kohorty w stanie zdrowia przed progresją choroby (PFS). Następnie u chorych prowadzona jest terapia pierwszej linii (chemioterapii) – w zależności od przypisanej interwencji – CHT+DUR lub CHT przez 18 tygodni. Następnie pacjentki bez progresji przechodzą do fazy podtrzymującej, uzależnionej od rozpoznania (lub nie) nieprawidłowości systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR). W przypadku chorych z rozpoznaniem nieprawidłowości (dMMR/ MSI-H) u pacjentek włączana jest monoterapia DUR, natomiast u chorych bez rozpoznania nieprawidłowości (pMMR/ nie-MSI-H) u pacjentek włączana jest terapia DUR+OLA, które są kontynuowane do czasu przerwania leczenia, progresji choroby lub zgonu – w zależności co nastąpi pierwsze.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy (AE wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest głównie z uwzględnieniem:

- Czasu przeżycia przed progresją
- Czasu przeżycia po progresji
- przyjętej parametryzacji użyteczności stanów zdrowia – dla stanów PFS i PD, a także zdarzeń niepożądanych.

Cykl w modelu jeden miesiąc.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Szczegółowy opis model przedstawiono w rozdziale 4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie charakterystykę początkową pacjentek, w szczególności wiek i powierzchnia ciała, określono na podstawie informacji z badania DUO-E oraz przeglądu literatury (Sacco 2010).

Tabela 53. Charakterystyka populacji docelowej w modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Dane początkowe
Wiek	62,6 lata
Średnia powierzchnia ciała	1,77 m ²
Początkowy GFR*	125 ml/min/1,73m ²
* wartość z modelu ekonomicznego, zastosowana do oszacowania zużycia karboplatyny	

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania DUO-E, a także modelowania długoterminowego.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Głównym parametrem określającym przebieg chorego w modelu jest czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

Ryzyko określono na podstawie danych z badania DUO-E oddzielnie dla kohorty dMMR i pMMR.

Dane ekstrapolowano w długim horyzoncie, ze względu na stwierdzenie braku proporcjonalności hazardu względnego w odpowiednich testach, niezależnie dla ramienia interwencji i komparatora. Dane dopasowano do standardowych rozkładów parametrycznych. Ze względu na istotne odchylenia wartości estymowanych względem długoterminowych projekcji PFS na podstawie oszacowań eksperckich (NICE TA963) dla populacji dMMR w modelu przetestowano także zastosowanie modeli sklepanych – 1-, 2- oraz 3-węzłowych.

Dla populacji dMMR wybrano:

- dla interwencji: krzywą sklepaną 2-węzłową;
- dla komparatora: krzywą sklepaną 1-węzłową.

Dla populacji pMMR wybrano, zarówno dla interwencji jak i komparatora, krzywe log-logistyczne.

Tabela 54. Odsetek chorych wolnych od progresji dla wybranych punktów czasowych (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie (model ekstrapolacji)	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Populacja dMMR					
CHT+DUR (2-węzłowy)	70.4%	58.4%	52.0%	43.9%	33.3%
CHT+PLC (1-węzłowy)	43.9%	27.8%	20.0%	12.3%	5.6%
Populacja pMMR					
CHT+DUR+OLA (log-logistyczny)	57,5%	33,5%	22,0%	12,0%	4,8%
CHT+PLC+PLC (log-logistyczny)	39,6%	12,0%	5,2%	1,7%	0,4%

Czas do przerwania terapii (TTD)

Ryzyko przerwania terapii modelowano niezależnie od czasu do wystąpienia progresji choroby/zgonu.

W analizie podstawowej zastosowano podejście z uwzględnieniem stałego w czasie prawdopodobieństwa zakończenia leczenia uwzględniając medianę TTD:

- dla populacji dMMR – 21,91 mies., hazardem miesięcznym równym $\ln(2)/\text{mediana TDT} = 0,0316$ i średnią wynoszącą $1/\text{hazard} = 32$ mies.
- dla populacji pMMR – 11,53 mies. (DUR) / 11,01 mies. (OLA), hazardem miesięcznym równym $\ln(2)/\text{mediana TDT} = 0,0601$ (DUR) / $0,0630$ (OLA) i średnią wynoszącą $1/\text{hazard} = 17$ mies. (DUR) / 16 mies. (OLA)

z zastrzeżeniem, iż krzywa stosowania olaparybu została zakotwiczona od 18 tygodnia terapii, tj. inicjacja terapii rozpoczynana jest u 79% chorych, które nie przerwały terapii CHT+DUR.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne podejścia uwzględniające krzywe parametryczne dopasowane do indywidualnych danych TTD lub założenie czasu leczenia równego medianie.

Śmiertelność i przeżycie całkowite (OS)

W modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności:

- przeżycie całkowite (OS) – określone na podstawie danych z badania klinicznego i ekstrapolacji;
- przeżycie w populacji generalnej – określone na podstawie tablic trwania życia (GUS 2024) i stanowiące minimalne prawdopodobieństwo zgonu w modelu.

Ryzyko określono, podobnie jak PFS, na podstawie danych z badania DUO-E, oddzielnie dla kohorty dMMR i pMMR.

Dane ekstrapolowano w długim horyzoncie, ze względu na stwierdzenie braku proporcjonalności hazardu względnego w odpowiednich testach, niezależnie dla ramienia interwencji i komparatora. Dane dopasowano do standardowych rozkładów parametrycznych.

Dla populacji dMMR wybrano krzywe log-normalne.

Dla populacji pMMR wybrano krzywe log-logistyczne.

Tabela 55. Odsetek chorych przeżywających dla wybranych punktów czasowych (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie (model ekstrapolacji)	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 5	Rok 10
Populacja dMMR					
CHT+DUR (log-normalny)	89,6%	83,1%	78,3%	71,2%	60,3%
CHT+PLC (log-normalny)	75,5%	54,4%	40,9%	25,5%	10,8%
Populacja pMMR					
CHT+DUR+OLA (log-logistyczny)	86,2%	70,6%	57,8%	40,4%	20,6%
CHT+PLC+PLC (log-logistyczny)	79,9%	61,3%	48,1%	32,0%	15,8%

Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania DUO-E, uwzględniając zdarzenia o nasileniu ≥3, które raportowano u co najmniej 5% chorych w danej kohorcie niezależnie od statusu molekularnego guza.

Koszt i efekty zdrowotne związane ze zdarzeniami niepożadanymi naliczano wyłącznie w pierwszym cyklu modelu (naliczane z góry za cały horyzont analizy).

Częstotliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 5.5. AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji – w analizie uwzględniono zdarzenia występujące u co najmniej 5% chorych dla wszystkich potencjalnych komparatorach uwzględnionych w modelu elektronicznym [redacted], tj. dane w tym zakresie nie zostały dostosowane do warunków polskich.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji;
- koszt komparatorów;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania;
- koszt zdarzeń niepożądanych;
- koszt dalszych linii leczenia;
- koszt opieki paliatywnej.

W oszacowaniach kosztów przyjęto średnią wycenę punktu rozliczeniowego – metodykę i współczynniki przedstawiono w tabeli 27. AE wnioskodawcy.

Dawkowanie leków będących ocenianymi interwencjami określono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego. W przypadku durwalumabu w obliczeniach uwzględniono wartość względnej intensywności dawkowania (RDI) określonej w badaniu DUO-E. Dawkowanie karboplatyny i paklitakselu nie zostało odpowiednio uzasadnione (brak odwołania do źródła dla przyjęcia wskazanych wartości, prawdopodobnie na podstawie badania DUO-E), w przypadku karboplatyny przyjęto dawkę AUC 5 co 3 tyg., dawkowanie paklitakselu – 175 mg/m² co 3 tyg.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 6. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano ceny produktów Imfinzi (durwalumab) oraz Lynparza (olaparyb) pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS).

W przypadku olaparybu podmiot odpowiedzialny stosuje tzw. *flat-pricing*, tj. koszt leku jest niezależny od wielkości dawki.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

Koszt chemioterapii określono na podstawie danych DGL o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-lipiec 2024 (DGL 25/09/2024)

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie cen technologii wnioskowanych oraz kosztochłonności schematów terapeutycznych.

Tabela 56. Zestawienie cen wnioskowanych produktów leczniczych [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Lek	Prezentacja	RSS	CZN	UCZ	CH	CHB
Imfinzi (durwalumab)	2,4 ml	Bez RSS				
		Z RSS				
	10 ml	Bez RSS				
		Z RSS				
Lynparza (olaparyb)	100 mg	Bez RSS				
		Z RSS				
	150 mg	Bez RSS				
		Z RSS				

Tabela 57. Dawkowanie oraz kosztochłonność analizowanych schematów (AE wnioskodawcy)

Schemat	Substancja czynna	Dawka planowa	RDI	Liczba mg/cykl*	Koszt terapii/cykl	
					Bez RSS	Z RSS
CHT+DUR	durwalumab	Cykle 1-6: 1 120 mg i.v. co 3 tyg. Cykle 7+: 1 500 mg i.v. co 4 tyg.	98,5%	Cykle 1-6: 1 104 mg Cykle 7+: 1 478 mg		
	karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.	100%	750 mg	168,38 zł	
	paklitaksel	175 mg/m ² p.c. i.v. co 3 tyg.	100%	310 mg	114,11 zł	
CHT+DUR+OLA	durwalumab	Cykle 1-6: 1 120 mg i.v. co 3 tyg. Cykle 7+: 1 500 mg i.v. co 4 tyg.	98,5%	Cykle 1-6: 1 104 mg Cykle 7+: 1 478 mg		
	olaparyb	600 mg p.o. codziennie	100%	16 800 mg		
	karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.	100%	750 mg	168,38 zł	

	paklitaksel	175 mg/m ² p.c. i.v. co 3 tyg.	100%	310 mg	114,11 zł
CHT	karboplatyna	5 mg/ml/min i.v. co 3 tyg.	100%	750 mg	168,38 zł
	paklitaksel	175 mg/m ² p.c. i.v. co 3 tyg.	100%	310 mg	114,11 zł
* cykle 1-6 trwające 3 tygodnie i cykle 7+ trwające 4 tygodnie.					

Koszt podania

Koszt podania leków w programie lekowym B.148 określono na podstawie Zarządzenia 76/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz Zarządzenia 10/2024/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Zgodnie z przedstawionymi informacjami koszt podania terapii w cyklu (3- lub 4-tygodniowym):

- CHT+DUR określono na podstawie świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003, koszt: 861,49 zł)
- CHT+DUR+OLA, przyjmując wydanie opakowań olaparybu stosowanego doustnie w trakcie wizyty związanej z podaniem durwalumabu, określono na podstawie świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000003, koszt: 861,49 zł)
- CHT określono na podstawie świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (kod: 5.08.05.0000175, koszt: 690,30 zł)

Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania terapii dla technologii stosowanych w programie lekowym określono na podstawie istniejących ryczałtów rocznych pochodzących z Zarządzenia 76/2024/DGL:

- „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii” (3 302,80 pkt);
- „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii” (1 622,40 pkt).

Koszt monitorowania terapii dla technologii stosowanych w ramach katalogu chemioterapii określono na podstawie Zarządzenia 10/2024/DGL:

- 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (270,40 pkt), przyjmując rozliczanie świadczenia raz na miesiąc.

Zgodnie z przyjętą metodyką miesięczny koszt wynosi:

- dla monitorowania w programie lekowym:
 - 487,16 zł w roku 1.;
 - 239,30 zł w roku 2. I kolejnych latach.
- dla monitorowania skuteczności chemioterapii: 478,61 zł.

W przypadku pacjentek, u których doszło do przerwania terapii przed progresją choroby, a także po progresji choroby przewidziano monitorowanie stanu chorych na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, uwzględniając:

- koszt świadczeń ambulatoryjnych (rozliczano świadczenie W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, wycena 75 pkt.)
- badania rezonansu magnetycznego (rozliczano świadczenie MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego, wycena 767 pkt.).

Liczbę świadczeń, w zależności od obserwowanej kohorty, określono na podstawie badania DUO-E i raportu TA963 dotyczącego oceny dostarlimabu przez brytyjską NICE.

Koszt monitorowania pacjentek po przerwaniu terapii wyniósł:

- przed progresją choroby: 373,20 zł niezależnie od kohorty;
- po progresji choroby: 417,12 zł w ramieniu CHT+DUR±OLA oraz 294,64 zł w ramieniu CHT.

Koszt diagnostyki genetycznej (statusu MMR/MSI) określono na podstawie:

- Zarządzenia 99/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne;
- Zarządzenia 68/2023/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- częstotści raportowania przeprowadzenia badań genetycznych u pacjentek z nowotworem złośliwym trzonu macicy w 2023 roku przedstawionej w AWA Jemperli 2024;

- prawdopodobieństwa kwalifikacji pacjentek do terapii 2. linii (w przypadku ramienia komparatora).

Średni koszt diagnostyki genetycznej określono na 2 757,38 zł (z uwzględnieniem cen produktów kontraktowych).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie:

- średniej wartości Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz częstości raportowania poszczególnych grup z katalogu w roku 2023;
- arbitralnych założeń dot. wyceny chorób krwi /układu krwionośnego.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, podobnie jak dekrementy użyteczności stanów zdrowia, naliczane są w pierwszym cyklu modelu i wynoszą:

- dla ramienia CHT+DUR: 5 392,51 zł;
- dla ramienia CHT+DUR+OLA: 6 837,99 zł;
- dla ramienia CHT: 5 227,70 zł.

Koszt dalszych linii leczenia

W ramach analizy przyjęto, że po niepowodzeniu terapii I linii pacjentki, zgodnie z obserwacjami z badania DUO-E rozpoczynają terapię II linii. W przypadku ramion interwencji uwzględniono stosowanie chemioterapii: karboplatyna, paklitaksel, doksorubicyna, cisplatyna. W przypadku ramienia CHT uwzględniono natomiast, w przypadku populacji dMMR, możliwość stosowania dostępnych w aktualnym programie lekowym dostarlimabu i pembrolizumabu. W przypadku obu subpopulacji przyjęto również, iż część chorych rozpocznie radioterapię paliatywną.

Koszt farmakoterapii określono na podstawie raportów refundacyjnych, sprawozdań NFZ oraz komunikatu DGL. Koszt radioterapii określono na podstawie Zarządzenia 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.

W tabeli poniżej przedstawiono zaimplementowane koszty terapii II linii (koszt leków i podania), w zależności od kohorty

Tabela 58. Koszt terapii w II linii leczenia (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	dMMR	pMMR
CHT+DUR		
CHT+DUR+OLA		
CHT	107 316,10 zł	7 606,13 zł

Koszt opieki paliatywnej

W modelu uwzględniono koszt opieki paliatywnej – przyjęto, że koszt naliczany jest w cyklu, w którym następuje zgon chorego.

Koszt określono na podstawie

- raportu AOTMiT WT.521.5.2022,
- informacji z KRN o liczbie zgonów i udziale chorych z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi w całkowitej liczbie zgonów z powodu nowotworu;
- publikacji Domagała 2019 o czasie trwania żywienia pozajelitowego;
- uchwały Rady NFZ ws. sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2023 r.

Na podstawie ww. źródeł oszacowano koszt opieki końca życia na 21 646,15 zł.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w rozdziale 5.6.1. AE wnioskodawcy.

Wartości stanów zdrowia

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z badania DUO-E, które pozyskano kwestionariuszem EQ-5D-5L, a następnie zmapowano do EQ-5D-3L z wykorzystaniem zwalidowanych metod (Hernández-Alava 2017, 2020) oraz skorygowano o średnią wartość użyteczności obserwowaną w danej kohorcie wiekowej z zastosowaniem polskiej taryfy (Golicki 2021).

Dekrementy użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy uwzględniono dodatkowo spadek wartości użyteczności stanów zdrowia w związku z występującymi zdarzeniami niepożądanymi. Parametryzację przeprowadzono w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury (głównie informacje pozyskane z innych wniosków refundacyjnych dla NICE oraz założenia własne).

Wartości dekrementów określone są na podstawie częstości występowania zdarzeń w poszczególnych ramionach, spadków użyteczności obserwowanych w danym stanie, czasu trwania spadku (w dniach) i naliczane są jednorazowo – w pierwszym cyklu modelu. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.6. AE wnioskodawcy.

Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia wraz z elementami korygującymi parametryzację.

Tabela 59. Użyteczności stanów zdrowia - parametry modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Wartość
Użyteczność stanów zdrowia – wartości podstawowe	
Stan przed progresją (PF)	
Stan po progresji (PD)	
Zgon	0,000
Korekta o wiek – iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej i wartości odpowiadającej charakterystyce populacji badania DUO-E	
55-64 lata	
65-74 lata	
75+ lat	
Ramię CHT+DUR	
Ramię CHT+DUR+OLA	
Ramię CHT	

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wyniki analiz uwzględniające założenia wnioskodawcy, tj. ważone proponowanym udziałem kohort dMMR (43%) i pMMR (57%). Wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono w rozdziale 5.3.4. AWA.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 60. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	7,93	4,19	3,74
QALY	5,51	2,97	2,55

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 61. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym durwalumab (bez RSS)			
W tym olaparyb (bez RSS)			
Podanie leków			
Diagnostyka genetyczna			
Koszt dalszego leczenia aktywnego			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Diagnostyka i monitorowanie (przed progresją)			
Diagnostyka i monitorowanie (po progresji)			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite (bez RSS)			

Tabela 62. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ
ICER	bez RSS	241 373
	z RSS	
ICUR	bez RSS	354 027
	z RSS	

Stosowanie technologii wnioskowanych wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem porównywanego komparatora, w szczególności różnice wynikają z kosztu technologii wnioskowanych w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Oszacowany przez wnioskodawcę współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.4. AWA

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ w wariantach bez i z RSS. W oszacowaniach przyjęto proporcjonalną zmianę cen obu produktów leczniczych.

Tabela 63. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (AE wnioskodawcy)

Wariant RSS	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł]			
	Imfinzi 120 mg	Imfinzi 500 mg	Lynparza 56x100 mg	Lynparza 56x150 mg
Bez RSS				
Z RSS				

Oszacowane progowe ceny zbytu są

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenia

Niepewność parametryzacji testowano szeroko z uwzględnieniem trzech metod analizy.

Deterministyczna analiza jednokierunkowa (OWSA, *one-way sensitivity analysis*) przeprowadzona została z uwzględnieniem niepewności 179 parametrów w populacji ITT (133 dla dMMR i 174 dla pMMR) przy zastosowaniu wartości min-max, uwzględniając błąd standardowy wynoszący 10% od wartości średniej w przypadku braku informacji o odchyleniu standardowym.

W analizie scenariuszowej przedstawiono 32 alternatywne warianty oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 8.2.2.. AE wnioskodawcy (tab. 63, str. 101-2).

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu przedstawionymi w rozdziale 8.3. AE wnioskodawcy (str. 104).

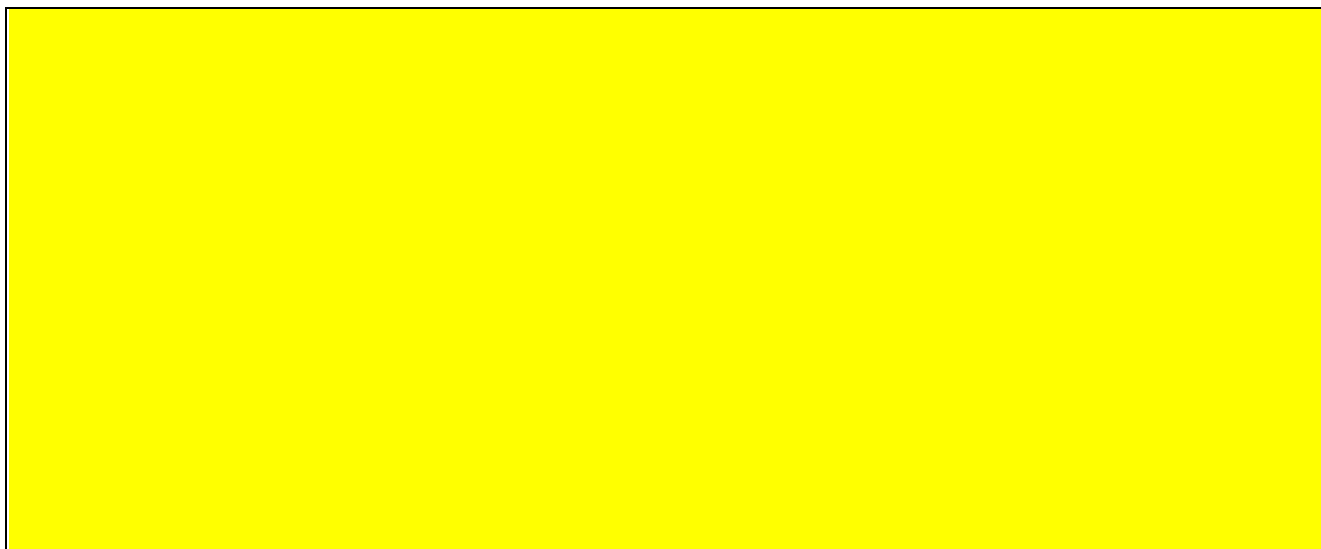
Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 10. AE wnioskodawcy, poniżej podsumowano wyniki najistotniejsze.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku alternatywnej parametryzacji:



Poniżej przedstawiono wykres tornado analizy deterministycznej dla wariantu z RSS.

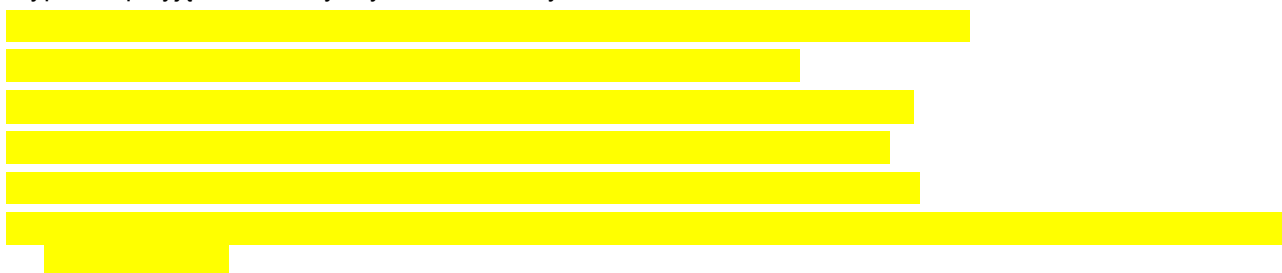


Rysunek 2. Wykres tornado - wyniki jednokierunkowej analizy deterministycznej (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Czerwoną linią oznaczono próg opłacalności (217 641 zł/QALY)

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z przedstawionymi scenariuszami wnioskodawcy najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:

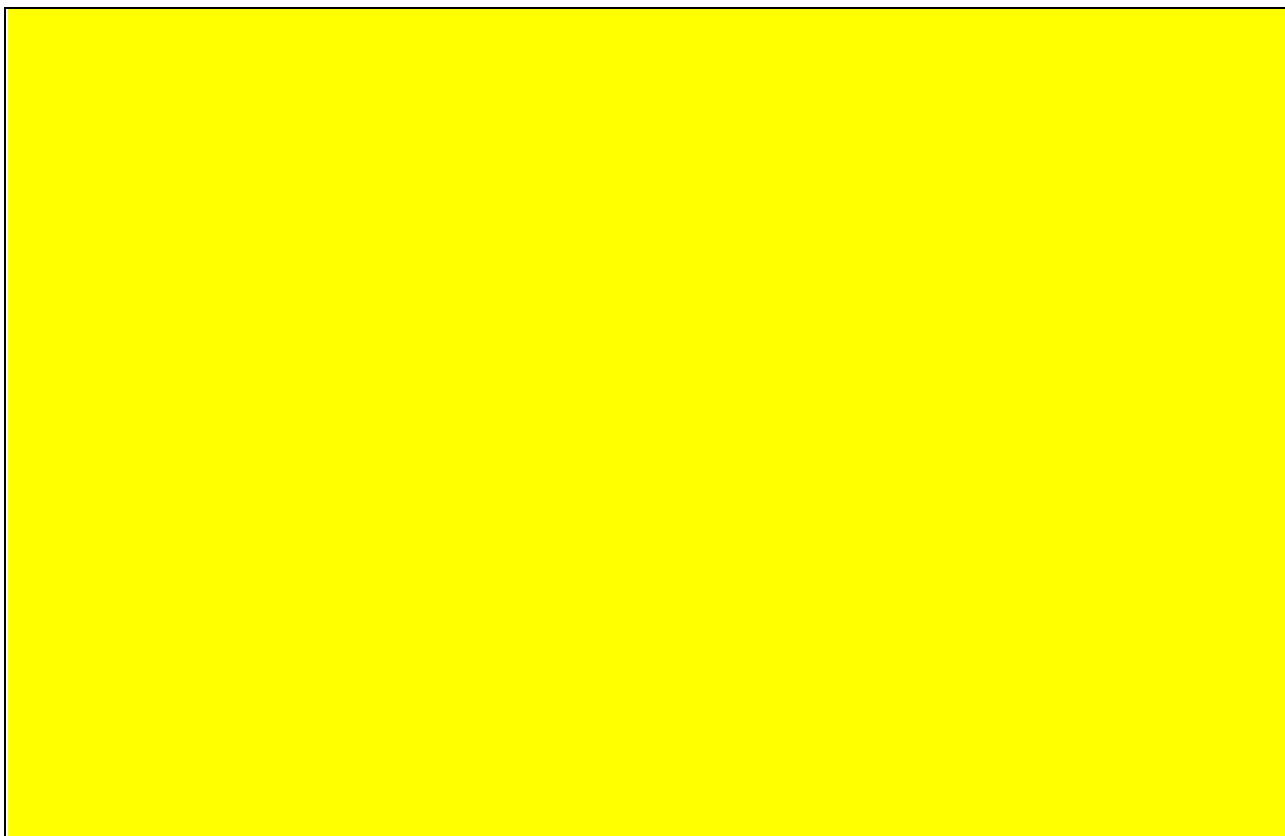


Scenariusz dot. przyjętych odsetków populacji, ze względu do podejrzewany istotny wpływ na wnioskowanie, został poddany dodatkowej ocenie w ramach obliczeń własnych Agencji.

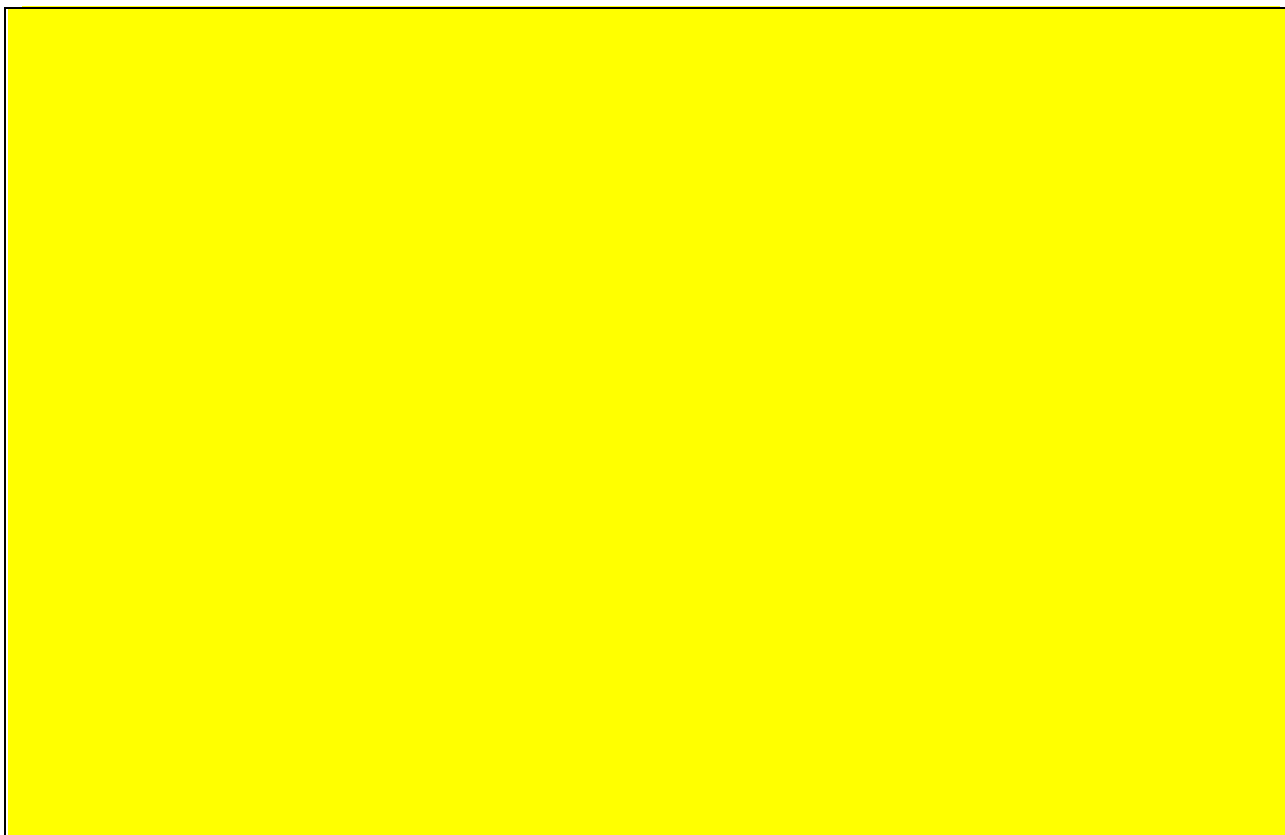
Analiza probabilistyczna

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz krzywe akceptowalności dla wariantu RSS.

Zgodnie z przyjętymi założeniami prawdopodobieństwo, że technologia jest efektywna kosztowo (dla populacji ogółem) wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz [redacted] w wariancie bez RSS.



Rysunek 3. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności - z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 4. Krzywe opłacalności - z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 64. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Jako populację wnioskowaną wskazano: <i>dorośle chore na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, niestosujące wcześniej systemowego leczenia przeciw-nowotworowego choroby zaawansowanej.</i> Właściwie zdefiniowaną populacją, poza ww. treścią, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem są <u>osobno</u> : • pacjentki z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) • pacjentki bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (bez MSI-H).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Technologię porównano z refundowaną, na dzień złożenia wniosku, aktualną praktyką kliniczną.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Zastosowano dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE	Zastosowana metodyka ważenia efektów klinicznych i kosztów ponoszonych w horyzoncie dożywnim zaburza wnioskowanie dot. efektywności.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Koszty 5%/ rok, efekty zdrowotne 3,5%/ rok.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Dla wartości dekrementów użyteczności stanów zdrowia przegląd systematyczny nie został przeprowadzony.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Nie uzasadniono doboru parametryzacji dla dekrementów użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono pełną 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 założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 11. AE wnioskodawcy)

Nie wskazano.

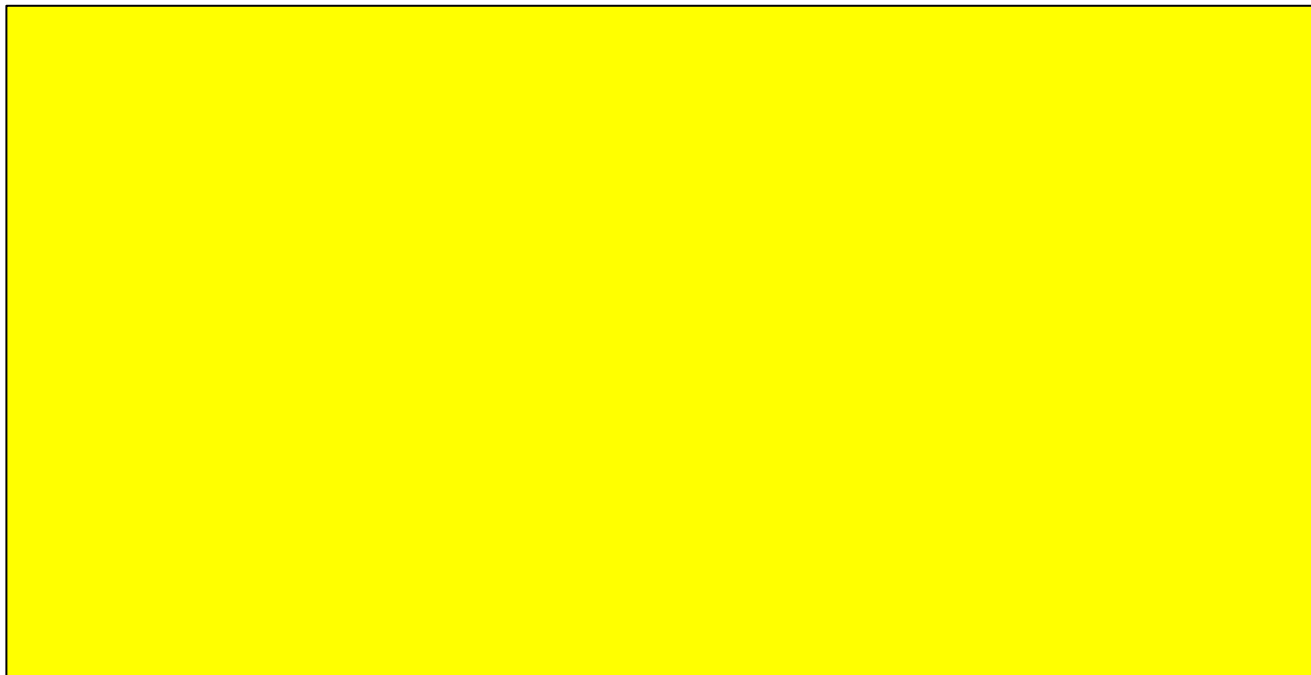
Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęcie podejścia analitycznego kumulującego wyniki dla heterogenicznych kohort pacjentek, tj. chorych z dMMR (o istotnie większej liczbie potencjalnych komparatorów, w szczególności przeciwciał anty-PD-1/ PD-L1 (aktualnie we wskazaniu zarejestrowany pembrolizumab, dostarlimab) i chorych z pMMR. Założenie to powoduje zaburzenie wnioskowania dot. efektywności kosztowej, ponieważ wnioski o efektywności terapii w populacji dMMR przenoszone są na populację pMMR, w której technologia (CHT+DUR+OLA) nie jest efektywna kosztowo.
- Przedstawiona struktura modelu nie odpowiada przebiegowi chorego w modelu. Założenie dot. różnej parametryzacji krzywych PFS i TTD powoduje ograniczenie kosztów stosowania leków względem

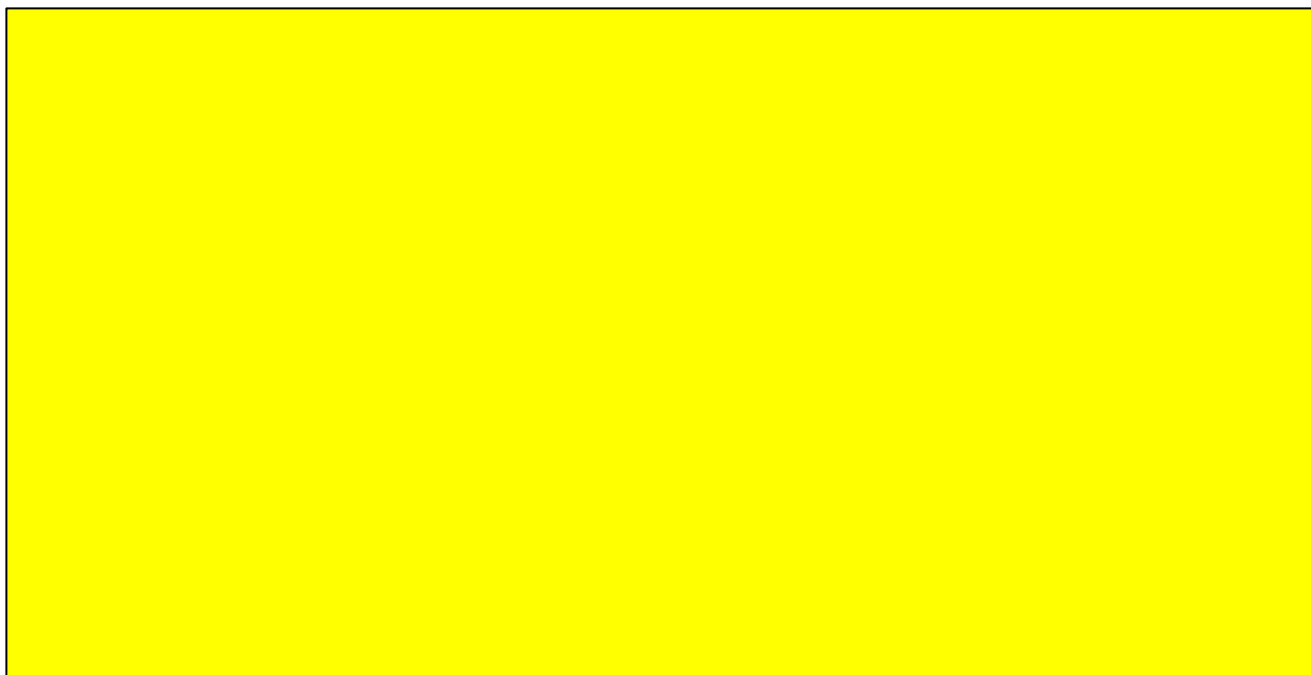
utrzymania efektu klinicznego, co nie jest poprawnie zaprezentowane w strukturze modelu – W rzeczywistości w stanie PFS występują dwa „podstany” (które twórcy modelu wyszczególnili w dokumencie elektronicznym w arkuszu *Introduction*):

- PFS w trakcie terapii interwencją (onTrt);
- PFS po przerwaniu leczenia interwencją (offTrt).

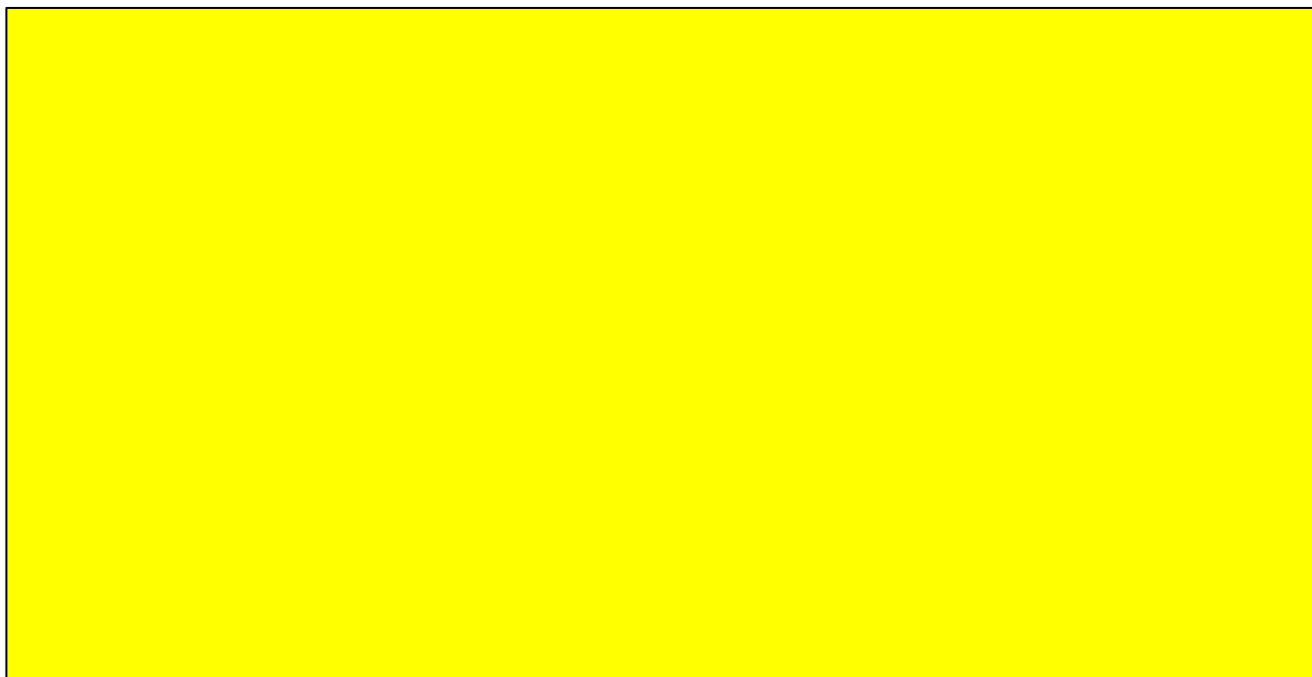
Poniżej przedstawiono wykresy krzywych z podziałem na subpopulację dMMR i pMMR. Na wykresach zauważalna jest istotna heterogeniczność przebiegu pacjenta w modelu, w szczególności dyspersja między ramieniem onTrT i offTrt w populacji dMMR, stąd wspólne traktowanie populacji istotnie zaburza wnioskowanie o klinicznych i ekonomicznych efektach stosowania poszczególnych technologii.



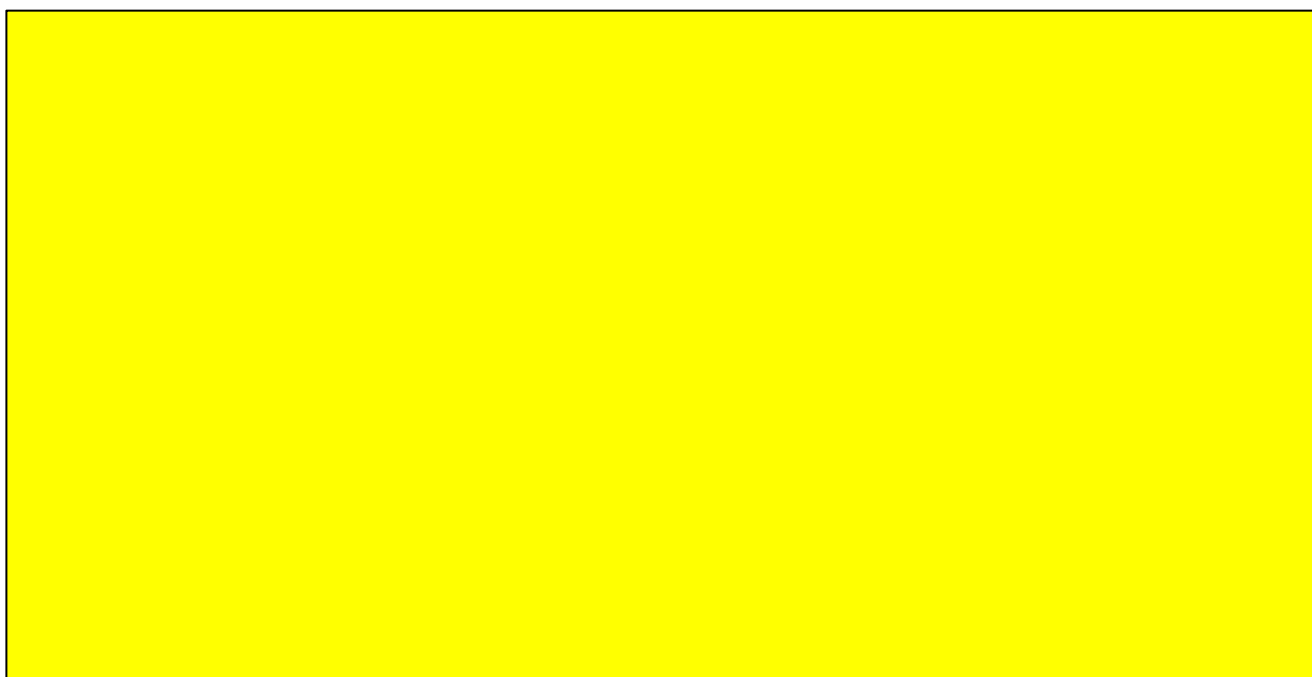
Rysunek 5. Alokacja pacjentów w modelu – dMMR, ramię interwencji (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 6. Alokacja pacjentów w modelu – dMMR, ramię komparatora (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 7. Alokacja pacjentów w modelu – pMMR, ramię interwencji (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 8. Alokacja pacjentów w modelu – pMMR, ramię komparatora (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

- W modelu, po progresji choroby, nie uwzględniono monitorowania terapii w ramach programu lekowego dla dostarlimabu/ pembrolizumabu w ramieniu CHT.
- W modelu uwzględniono częstość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia niezgodnie ze wskazanym założeniem (tj. występujących powyżej 5% kohorty).
- Przedstawione w ramach uzupełnień o wymagania minimalne oszacowania nie spełniają formalnej definicji analizy określonej w wytycznych HTA i wszystkich wymaganych przez Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych informacji – nie przedstawiono efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem poszczególnych schematów, nie przedstawiono współczynników CUR/CER.

Ponadto, w ocenie analityków Agencji, w związku z przedstawioną metaanalizą sieciową wnioskodawcy stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy technologiami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4., co przy uwzględnieniu dekrementów użyteczności stanów zdrowia i kosztów

leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach analizy podstawowej wskazuje na celowość przeprowadzenia pełnej analizy inkrementalnej.

Argumentem za przeprowadzeniem pełnej analizy inkrementalnej jest także brak badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną i potencjalne komparatory, co uniemożliwia wnioskowanie o braku różnic (*non-inferiority*) pozwalające na stwierdzenie tożsamości wyników klinicznych – przedstawione oszacowania, a także opublikowane metaanalizy, prezentują wysoki zakres przedziałów ufności, co należałoby dodatkowo zwalidować w ramach analiz probabilistycznych, a co nie zostało przedstawione w dokumentacji do wniosku.

W ramach przedstawionej metaanalizy nie przedstawiono również informacji, czy kohorty pacjentów były dopasowane pod względem charakterystyki (MAIC), co ograniczyłoby niepewność związaną z przedstawionymi oszacowaniami.

Należy także wskazać, iż w analizie dodatkowej nie uwzględniono oceny ryzyka przerwania terapii, co również ma istotny, negatywny wpływ na ocenę wnioskowania z przedstawionych oszacowań.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 11. AE wnioskodawcy)

- *Analizę ekonomiczną oparto m.in. na danych klinicznych, opisanych w analizie klinicznej, wobec czego opisane tam ograniczenia (w szczególności dotyczące badania RCT IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium DUO-E) występują również w niniejszej analizie. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.*
- *W badaniu DUO-E, w momencie odcięcia danych wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej, mediana okresu obserwacji pacjentek wynosiła 18,4 miesiące wśród leczonych durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią, 18,7 miesiące w ramieniu CTH + DURV + OLA, oraz 18,6 miesiące u chorych przyjmujących samą chemioterapię. Maksymalny horyzont obserwacji nie przekraczał 3 lat, a odsetek pacjentek z obserwacją ponad dwuletnią był bardzo niski (<10%). Ze względu na względnie krótki horyzont obserwacji OS, przeprowadzone długookresowe estymacje przeżycia całkowitego pacjentek z EC obarczone są znaczną niepewnością, zwłaszcza w subpopulacji dMMR (stanowiącej 20% populacji ITT badania), w której również liczba zdarzeń OS była niewielka. Z uwagi na wyszczególnione powyżej ograniczenia obciążone niepewnością są również przeprowadzone estymacje PFS oraz średniego czasu leczenia.*

Komentarz Agencji – jak wskazał wnioskodawca populację dMMR w badaniu stanowiło ok. 20% kohorty, natomiast dla celów analizy przyjęto udział chorych w ilości 43%, co istotnie zaburza wnioskowanie dot. efektywności kosztowej ocenianych terapii (na co wskazuje analiza wrażliwości wnioskodawcy, scenariusz 32.) W związku z powyższym przedstawiono obliczenia własne Agencji stratyfikując populację na dMMR i pMMR).

- *Dodatkowo wartości użyteczności stanów zdrowotnych przyjęto na podstawie danych z próby DUO-E – odpowiednio 0,782 dla stanu wolnego od progresji choroby oraz 0,731 dla stanu po progresji). Wartości te przyjęto dla średniej wieku chorych na EC, czyli 62,6 lat, co wiąże się z ryzykiem uzyskania nieadekwatnych wartości użyteczności u pacjentek w innych przedziałach wiekowych w porównaniu do populacji osób zdrowych. Aby uniknąć takiego zdarzenia, w obliczeniach uwzględniono korektę o użyteczności związane z wiekiem dla populacji ogólnej (dane zaczerpnięto z publikacji Golicki 2021).*
- *Struktura dalszego leczenia systemowego została określona w oparciu o dane z badania DUO-E, w którym stosowano – poza standardową chemioterapią i immunoterapią w subpopulacji z dMMR – terapie nierefundowane w warunkach polskich w niniejszym wskazaniu (immunoterapię w subpopulacji pMMR, lenwatynib). Z tego względu, w adaptacji modelu do warunków polskich uwzględniono wyłącznie strategie refundowane w Polsce, a udziały terapii nierefundowanych przypisano proporcjonalnie do terapii uwzględnionych w analizie.*

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- W przypadku braku informacji dot. odchylenia/ błędu standardowego w analizie probabilistycznej przyjęto arbitralnie 10% wartości średniej.

- Dostępne dane ekstrapolowano w horyzoncie dożywnym z zastosowaniem metod parametrycznych – prostych i złożonych (modele sklejane), co wiąże się ze wzrostem niepewności dla wyników obserwowanych w długim okresie (>30 mies.).
- W modelu uwzględniono koszt terapii II linii leczenia bez uwzględnienia efektów klinicznych, co w szczególności w przypadku immunoterapii dostarlimabem/ pembrolizumabem w monoterapii (odpowiednio badania GARNET/ KEYNOTE-158) wiąże się z istotnymi wątpliwościami interpretacyjnymi przedstawionych wyników.

Należy w tym miejscu dodatkowo podkreślić, iż uwzględnienie w ramieniu CHT immunoterapii w II linii leczenia istotnie wpływa na kosztocłonność schematu (por. tabela 50 – różnica ok. 100 tys. zł w populacji dMMR).

- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Parametry stanów zdrowia – PFS i PD określono na podstawie nieopublikowanych danych z badania DUO-E. Wartości zmapowano z EQ-5D-5L na EQ-5D-3L zgodnie z taryfą brytyjską (co wynika z wątpliwości dot. wiarygodności taryfy dla instrumentu w UK⁶) pomimo istnienia bezpośrednio mierzonej taryfy polskiej (Golicki 2019).
 - Nie przedstawiono wyników analizy regresji (o której mowa w AE wnioskodawcy, str. 69) w celu określenia poprawności doboru metody parametryzacji.
 - Nie uwzględniono parametrów użyteczności stanów zdrowia dla potencjalnych dalszych linii leczenia (koszt uwzględniono), np. radioterapii paliatywnej (czy też np. po II progresji w przypadku immunoterapii stosowanych w ramieniu CHT);
 - Dane dotyczące parametrów HSU dla zdarzeń niepożądanych zostały pozyskane niesystematycznie (nie przedstawiono charakterystyki badań) z zastosowaniem różnych metod pomiaru i nie mogą, bez dostosowania, być wykorzystane na rzecz analizy. W szczególności:
 - Dane dot. anemii (Swinburn 2010) – metoda bezpośrednia – handlowanie czasem (TTO, ang. *time trade-off*) w populacji generalnej Brytyjczyków, oceniana w kontekście noworozpoznanego, przerzutowego raka nerkowokomórkowego [mRCC], nie wskazano okresu przeprowadzenia badania)
 - Dane dot. neutropenii i hipokaliemii (Nafees 2008) – metoda bezpośrednia – loteria (SG, ang. *standard gamble*) w populacji generalnej Brytyjczyków, oceniane w kontekście przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca w drugiej linii leczenia. Dodatkowo parametr dla hipokaliemii nie został przedstawiony w publikacji, przyjęto wartość dla zmęczenia (ang. *fatigue*).
 - Dane dla nadciśnienia (-0,020) nie znajdują uzasadnienia w cytowanych dokumentach źródłowych;
 - Dane dot. zatorowości płucnej (Locadia 2004) – metoda bezpośrednia – TTO, gromadzono w latach 2000-2002 w Holandii, dane pozyskane od chorych na różne zdarzenia związane z zakrzepicą, wartości dodatkowo nie są określone właściwym TTO a liczbami skonwertowanymi z wartości określonymi w skali 0-100 (reskalowanymi do 0-1).

Dodatkowo – w ocenie analityków Agencji efekt zdarzeń niepożądanych jest już uwzględniony w ramach danych pozyskanych z badania DUO-E.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz analizę konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 94-95):

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- *testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,*
- *testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,*
- *analiza kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).*

⁶ <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741> (rozdział 4.3.16, str. 76)

Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w Rozdziale 14.4.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmiany kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego,
- wzrost/redukcja użyteczności stanów zdrowotnych prowadziło do zwiększenia/zmniejszenia efektów zdrowotnych (QALY),
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmiany osiągniętych wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 10.

Zgodnie z treścią przedstawioną w rozdziale 14.4. AE wnioskodawcy dla punktu:

- Użyteczności w stanie PF i PD równe 0,
- Arkusz 'Utility & AE Inputs', komórki D8:D9,
- Całkowite QALY porównywanych terapii równe 0
- **Potwierdzenie**

Nie jest zgodne z oszacowaniem w modelu, ponieważ nie uwzględniono różnic wynikających z występowania zdarzeń niepożądanych.

W przypadku punktu

- Użyteczności w stanie PF i PD równe 1
- Arkusz 'Utility & AE Inputs', komórki D8:D9
- Całkowite QALY porównywanych terapii równe LY
- **Potwierdzenie**

Również stwierdzono niezgodność z oszacowaniami modelu – w tym przypadku stwierdzono zarówno różnice między LY i QALY wolnymi od progresji jak i LY i QALY po progresji choroby, co daje różne wyniki łączne ([redacted]). Powodem rozbieżności jest uwzględnienie w oszacowaniach korekty HSU związanej z wiekiem, a także wspomnianych zdarzeń niepożądanych. Wyłączna zmiana wskazanych komórek nie potwierdza poprawności funkcjonowania modelu.

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych.

Struktura modelu jest wysoce skomplikowana – 33 arkusze (+8 ukrytych) dot. AE, stwierdzono problemy z czytelnością i transparentnością modelu – wielokrotne przeklejanie danych, liczne komórki wyboru, ukryte treści (np. w arkuszu Settings), część zaimplementowanych funkcjonalności nie jest wykorzystywanych w adaptacji, część makr wykonuje się automatycznie po zmianach parametryzacji (makro *Reset_defaults*), konieczność przeliczania wyników AE po zmianie pojedynczego parametru (ze względu na przyjętą metodykę „ważenia” kohort chorych).

Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (rozdział 14.2. AE wnioskodawcy, str. 133-137) odnaleziono jedną publikację – Zhu 2024.

W ramach analizy wnioskodawcy opisano wyłącznie informacje pochodzące z abstraktu, w ramach pisma uzupełniającego o wymagania minimalne z publikacji wyekstrahowano informacje kliniczne, jednakże nie uzupełniono danych ekonomicznych. Agencja w ramach analizy pozyskała od autorów publikację pełnotekstową. W poniższej tabeli zestawiono wybrane wyniki autorów publikacji.

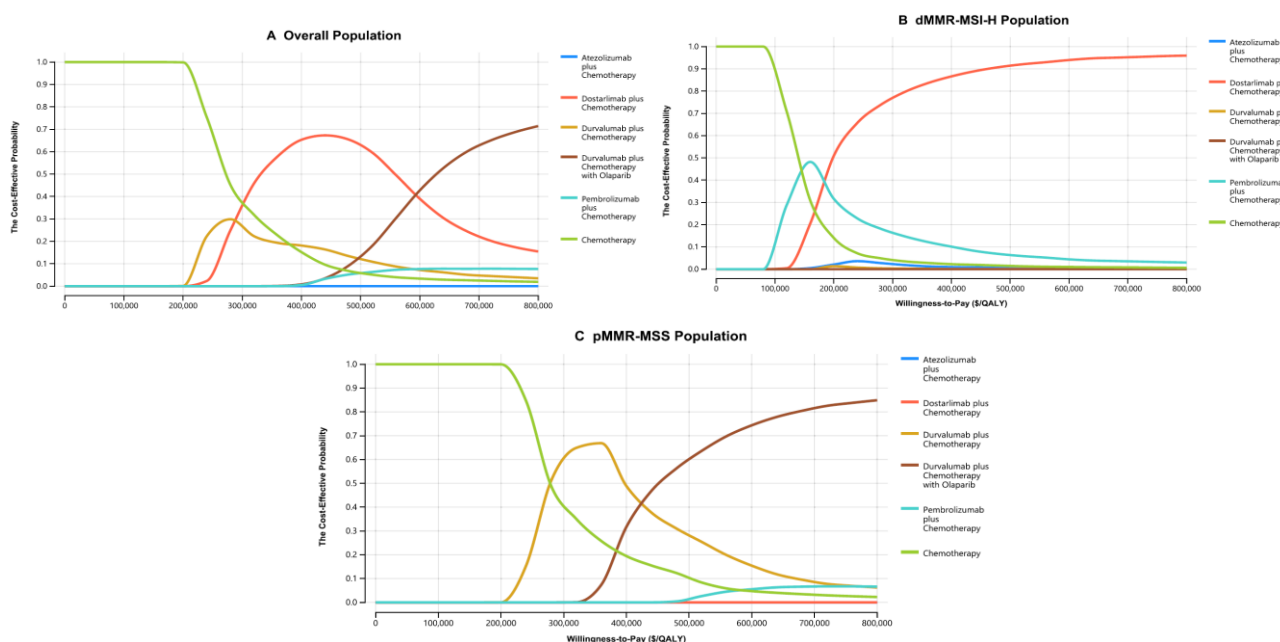
Użyteczności stanów zdrowia: PFS - 0,817, PD – 0,779, AE - -0,095. Koszty pozyskano z bazy CMS⁷/Drugs.com.

⁷ The Centers for Medicare & Medicaid Services, <https://www.cms.gov/medicare/payment/fee-for-service-providers/partb-drugs/average-drug-sales-price/asp-pricing-files>

Tabela 65. Wybrane wyniki analizy farmakoekonomicznej Zhu 2024 (opracowanie Agencji na podstawie Zhu 2024)

Wyszczególnienie	Koszt całkowity (USD)	LY	ΔLY vs CHT	QALY	ΔQALY vs CHT	ICER (USD/LY)	ICUR (USD/QALY)
Populacja całkowita							
Chemioterapia (CHT)	119 343	4,16	Ref.	3,28	Ref.	Ref.	Ref.
CHT+Dostarlimab	501 917	5,66	1,5	4,46	1,18	255 049	324 076
CHT+DUR	320 118	5,02	0,86	3,97	0,69	233 459	292 251
CHT+DUR+OLA	679 614	6,01	1,85	4,74	1,46	302 849	383 402
CHT+Pembrolizumab	455 638	4,99	0,83	3,95	0,67	405 175	499 803
Populacja dMMR/ MSI-H							
Chemioterapia (CHT)	158 042	6,37	Ref.	5,00	Ref.	Ref.	Ref.
CHT+Dostarlimab	999 059	12,9	6,53	10,18	5,18	128 793	162 359
CHT+DUR	425 618	7,78	1,41	6,15	1,15	189 770	232 623
CHT+DUR+OLA	813 004	9,27	2,9	7,31	2,31	225 849	283 534
CHT+Pembrolizumab	698 859	11,08	4,71	8,76	3,76	114 823	143 894
Populacja pMMR/ MSS							
Chemioterapia (CHT)	122 135	4,16	Ref.	3,28	Ref.	Ref.	Ref.
CHT+Dostarlimab	457 621	5,13	0,97	4,05	0,77	345 862	435 697
CHT+DUR	323 014	5,00	0,84	3,95	0,67	239 142	301 971
CHT+DUR+OLA	688 796	5,95	1,79	4,7	1,42	316 570	399 057
CHT+Pembrolizumab	451 100	4,80	0,64	3,80	0,52	514 008	632 626
Średni kurs NBP z dnia 28.05.2025 r. 1 USD = 3,7456 PLN.							

Poniżej przedstawiono dodatkowo wykresy akceptowalności kosztów (CEAC) dla poszczególnych populacji.



Rysunek 9. Wykresy CEAC dla populacji: A) ogółem, B) dMMR/MSI-H, C) pMMR/MSS (Zhu 2024)

Wnioskodawca wskazał, że nie odnalazł analiz na stronach agencji HTA. W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne przedstawiono podsumowania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie uzupełniające dla przedstawionych danych. Na stronie CDA-AMC odnaleziono 2 odwołania do analizowanej technologii – dla populacji dMMR⁸ i pMMR⁹ (wniosek wycofany przez podmiot odpowiedzialny). Na stronie NICE odnaleziono materiały i ocenę EAG (zewnętrznej grupy oceniającej) (BMJTAG)¹⁰

⁸ https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0366-Imfinzi_FINAL_Rec.pdf [dostęp: 29.05.2025 r.]

⁹ <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-olaparib-carboplatin-paclitaxel> [dostęp: 29.05.2025 t.]

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/qid-ta11340/documents/committee-papers> [dostęp: 29.05.2025 r.]

Zgodnie z podsumowaniem analizy farmakoekonomicznej dla wskazania dMMR przeprowadzono modelowanie zbliżone do ocenianego w niniejszym wniosku (model PSM, horyzont 37-letni). Głównym komparatorem był dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią. Zgodnie z przedstawionymi wynikami CHT+DUR były zdominowane (koszt inkrementalny 231 661 CAD, efekt inkrementalny -0,61 QALY w horyzoncie dożywotnim). Jako główne ograniczenia analizy wskazano niepewność dot. PFS i OS związaną z porównaniem pośrednim, ograniczenie śmiertelności w oparciu o przeżycie w populacji ogólnej (w ocenie analityków AOTMiT to postępowanie właściwe, jednak nie jest wiadome, w jaki sposób przeprowadzono dopasowanie krzywych OS), przyjęcie niższego RDI dla durwalumabu względem braku takiego założenia dla innych leków, brak zanikania skuteczności terapii, przyjęcie brytyjskich użyteczności stanów zdrowia dla Kanady.

Przeprowadzona reanaliza CDA-AMC nie zmieniła wnioskowania, refundacja pod warunkiem obniżenia ceny do kosztu stosowania dostarlimabu.

Model przedstawiony dla NICE jest zbliżony do ocenianego, zastosowano podobne rozkłady parametryczne, charakterystykę początkową. Istotną różnicą był maksymalny okres terapii wynoszący 3 lata, co ma wpływ na kosztochłonność technologii i jest warunkiem refundacji we wskazaniu dMMR).

Zgodnie z przedstawionymi informacjami – w ramieniu dMMR $\Delta QALY = 5,37$, w ramieniu pMMR $\Delta QALY = 0,67$. W ocenie EAG użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi były ujęte w ramach HSU dla stanów zdrowia PFS i PD, założenie o dodatkowym dekremencie utrzymano wyłącznie z powodu przyjęcia podobnego założenia przy ocenie dostarlimabu.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej zestawiono wyniki generowane w modelu z długoterminowymi obserwacjami dla ramienia CHT (badania *RUBY* i *GOG0209*).

Zgodnie z przytoczonymi badaniami model ekonomiczny zaniża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby w ramieniu CHT względem obserwacji z badania *GOG0209*, w szczególności w dłuższym horyzoncie obserwacji, pomimo zbieżnych median czasu PFS i OS.

W przypadku badania *RUBY* odsetek chorych PFS jest istotnie wyższy w przypadku populacji dMMR zarówno po 12 jak i 24 miesiącach. W przypadku populacji pMMR po 12 miesiącach odsetek chorych bez progresji choroby jest wyższy, natomiast po 24 miesiącach – niższy niż w badaniu *RUBY*. Odsetki czasu przeżycia ogółem są na zbliżonym poziomie (dMMR: 79,3% vs 75,5% oraz 58,7% vs 54,4% po 12 i 24 mies.; pMMR: 81,7% vs 79,9% i 55,1% vs 61,3% po 12 i 24 mies.)

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze stwierdzeniem istotnych rozbieżności w wynikach szacowanych dla populacji dMMR i pMMR podjęto decyzję o przedstawieniu osobnych, pełnych (uwzględniających probabilistyczną analizę wrażliwości) oszacowań dla poszczególnych subpopulacji.

5.3.4.1. Populacja dMMR

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 66. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – dMMR (opracowanie Agencji)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	11,21	3,69	7,51
QALY	7,74	2,67	5,07

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 67. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ, dMMR [w zł] (opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym durwalumab (bez RSS)			
Podanie leków			
Diagnostyka genetyczna			
Koszt dalszego leczenia aktywnego			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Diagnostyka i monitorowanie (przed progresją)			
Diagnostyka i monitorowanie (po progresji)			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite (bez RSS)			

Tabela 68. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) - dMMR (opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ
ICER	bez RSS	127 193
	z RSS	
ICUR	bez RSS	188 428
	z RSS	

Stosowanie technologii wnioskowanych wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem porównywanego komparatora, w szczególności różnice wynikają z kosztu technologii wnioskowanych w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Analiza cen progowych

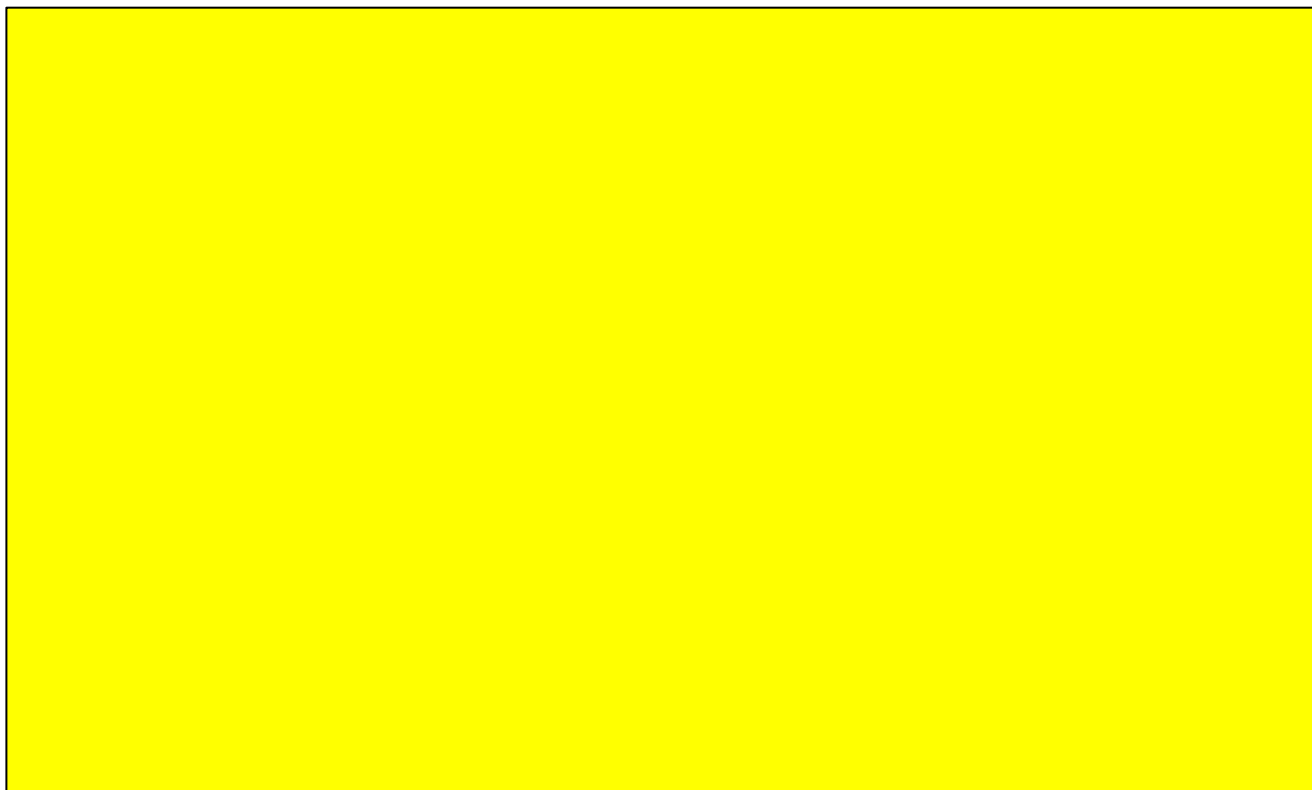
Tabela 69. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii - dMMR (opracowanie Agencji)

Wariant RSS	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł]	
	Imfinzi 120 mg	Imfinzi 500 mg
Bez RSS		
Z RSS		

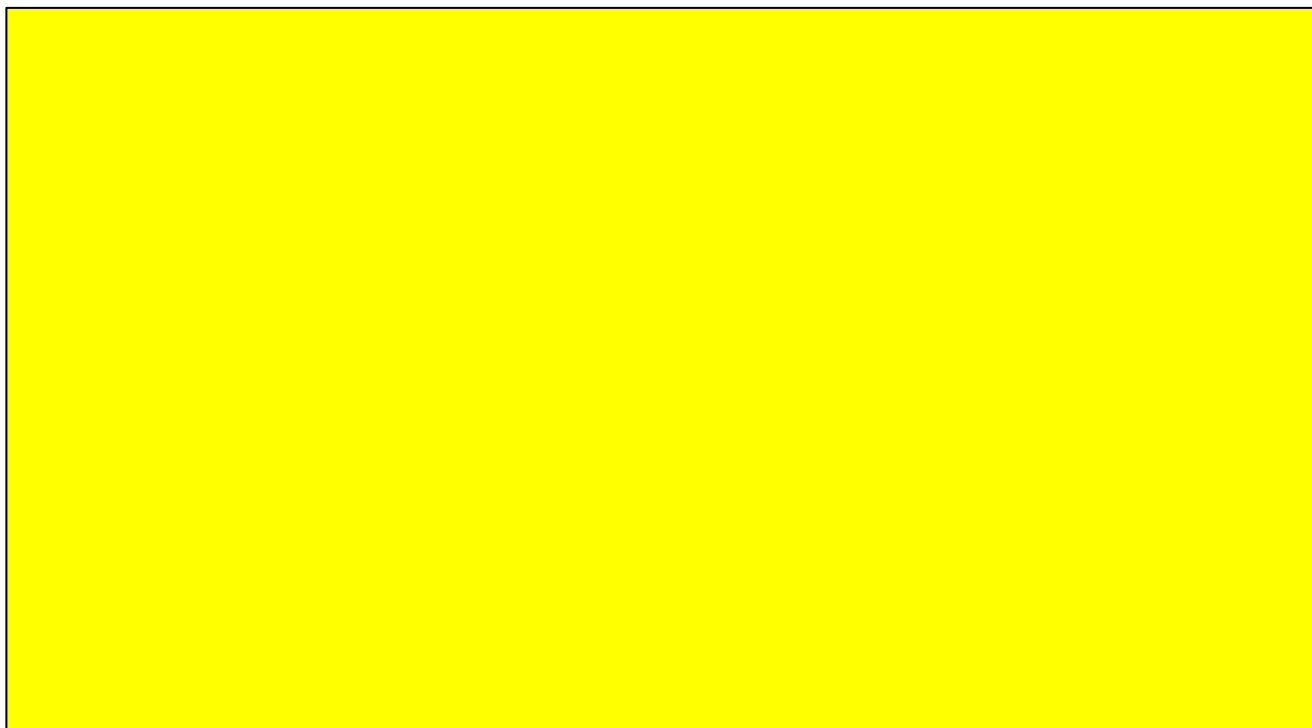
Oszacowane progowe ceny zbytu są

Analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywe akceptowalności kosztów. Zgodnie z oszacowaniem, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii w populacji dMMR wynosi 88,3% i jest wyższe względem oszacowania z analizy podstawowej wnioskodawcy. Należy równocześnie nadmienić, iż oszacowane wartości QALY/LY są niższe niż w analizie deterministycznej (odpowiednio 4,17 vs 5,07 oraz 10,39 vs 11,21 dla ramienia CHT+DUR). Oszacowany ICUR probabilistyczny wyniósł z RSS zł/QALY



Rysunek 10. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – populacja dMMR, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 11. Krzywe opłacalności – populacja dMMR, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.3.4.2. Populacja pMMR

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 70. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – pMMR (opracowanie Agencji)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	5,45	4,56	0,89
QALY	3,84	3,19	0,64

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 71. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ, pMMR [w zł] (opracowanie Agencji)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość Inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym durwalumab (bez RSS)			
W tym olaparyb (bez RSS)			
Podanie leków			
Diagnostyka genetyczna			
Koszt dalszego leczenia aktywnego			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Diagnostyka i monitorowanie (przed progresją)			
Diagnostyka i monitorowanie (po progresji)			
Koszt opieki paliatywnej			
Koszty całkowite (bez RSS)			

Tabela 72. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) - pMMR (opracowanie Agencji)

Współczynnik	Wariant ceny	Perspektywa NFZ
ICER	bez RSS	971 115
	z RSS	
ICUR	bez RSS	1 339 359
	z RSS	

Stosowanie technologii wnioskowanych wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem porównywanego komparatora, w szczególności różnice wynikają z kosztu technologii wnioskowanych w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Analiza cen progowych

Tabela 73. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii – pMMR (opracowanie Agencji)

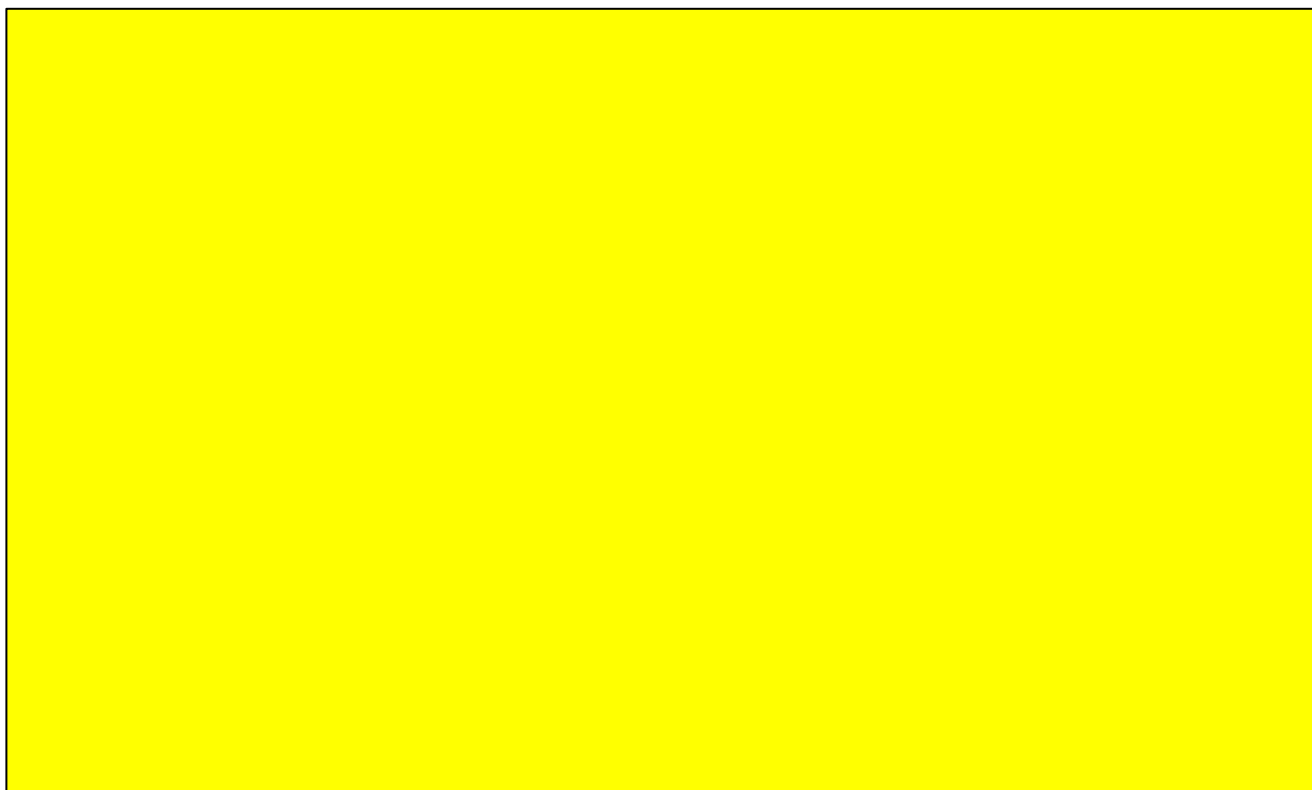
Wariant RSS	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł]			
	Imfinzi 120 mg	Imfinzi 500 mg	Lynparza 56x100 mg	Lynparza 56x150 mg
Bez RSS				
Z RSS				

Oszacowane progowe ceny zbytu są

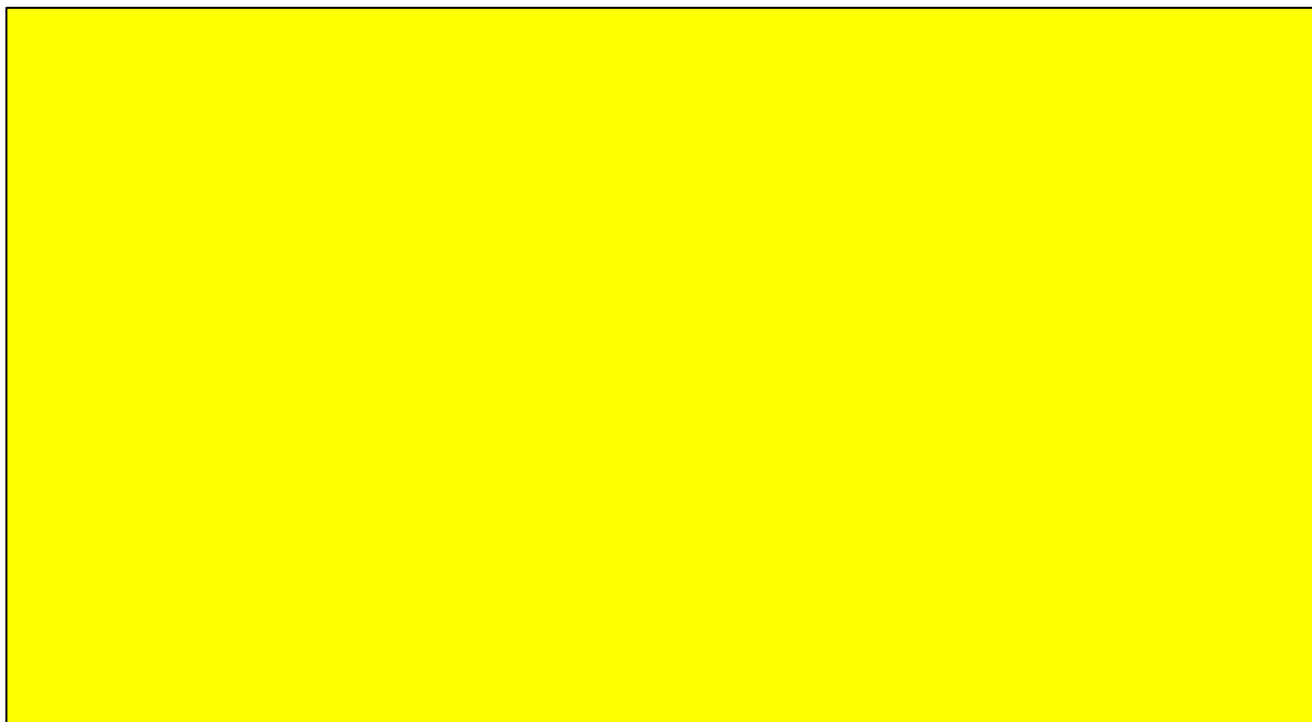
Analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności i krzywe akceptowalności kosztów. Zgodnie z oszacowaniem, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii w populacji pMMR

wynosi % i jest niższe względem oszacowania z analizy podstawowej wnioskodawcy. Różnice w oszacowaniu QALY i LY nie były istotnie różne od wariantu podstawowego.



Rysunek 12. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności – populacja pMMR, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)



Rysunek 13. Krzywe opłacalności – populacja pMMR, z RSS (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności:

- produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia systemowego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (EC), po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym **w monoterapii** u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem;
- produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia systemowego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym **w skojarzeniu z produktem leczniczym Lynparza (olaparyb)** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (bez MSI-H).

Identyfikacja statusu wymagana jest przed włączeniem leczenia podtrzymującego. W przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia terapią skojarzoną także pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.

Równocześnie wnioskodawca wskazał, iż analiza obejmuje chorych na zaawansowanego EC niezależnie od statusu molekularnego guza a wyniki w raporcie przedstawiono łącznie dla całego zakresu wnioskowanych wskazań (tj. populacji dMMR i pMMR łącznie). Przedstawiono metodykę ważenia efektów zdrowotnych, kosztów w celu oszacowania współczynnika ICUR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto chemioterapię złożoną z karboplatyny i paklitakselu.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane (DUO-E), w którym wykazano wyższą skuteczność produktów względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku.

Należy dodatkowo zwrócić uwagę, iż aktualnie (29.05.2025 r.) w programie lekowym w populacji dMMR dostępna jest terapia dostarlimabem w skojarzeniu z CHT a następnie monoterapii. Technologia nie była refundowana w momencie złożenia wniosku, stąd przyjęty komparator (CHT) jest właściwy. Równocześnie Agencja proceduje wniosek dot. pembrolizumabu w zbliżonej populacji chorych¹¹.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS: 354 027 zł/QALY.
- z RSS: [REDACTED] zł/QALY.

Oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy (z RSS):

- Imfinzi 120 mg: [REDACTED] zł
- Imfinzi 500 mg: [REDACTED] zł
- Lynparza 56 x 100/150 mg: [REDACTED] zł.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest licznymi założeniami i ograniczeniami, w szczególności:

- prezentacją skumulowanych wyników dla populacji dMMR i pMMR pomimo różnej skuteczności przedstawionej w badaniu DUO-E w tych populacjach (zasadniczo różnych technologii stosowanych we

¹¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8921-32-2025-zlc> [dostęp: 29.05.2025 r.]

wskazanych populacjach, przyjętej parametryzacji osobno dla populacji dMMR i pMMR w zakresie OS, PFS, TTD)

- zastosowanych parametrów użyteczności stanów zdrowia;
- wątpliwościami dot. walidacji modelu elektronicznego;
- niespójności w zakresie przyjętych założeń, np. w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, brak monitorowania terapii II linii w ramach programu lekowego;
- uwzględnienie terapii II linii, co w populacji dMMR istotnie zwiększa koszty ramienia CHT.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dot. efektów klinicznych obserwowanych w poszczególnych populacjach. W kontekście efektywności kosztowej wnioski są rozbieżne, jednak należy wskazać na różne dane wejściowe (w szczególności źródła informacji o cenie ocenianych leków).

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono stratyfikowane wyniki analizy ekonomicznej:

- dla populacji dMMR:
 - ICUR z RSS: [] zł/QALY
 - cena progowa:
 - Imfinzi 120 mg: [] zł
 - Imfinzi 500 mg: [] zł
- dla populacji pMMR:
 - ICUR z RSS: [] zł/QALY
 - cena progowa:
 - Imfinzi 120 mg: [] zł
 - Imfinzi 500 mg: [] zł
 - Lynparza 56x100/150mg: [] zł

W ramach uzupełnienia dokumentacji wnioskodawca przedstawił dodatkowe zestawienie kosztu stosowania wnioskowanych technologii w porównaniu z dostarlimabem i pembrolizumabem. W ocenie analityków Agencji przedstawione oszacowania nie są informatywne, tj. wyłączone przedstawienie kosztów substancji czynnych i kosztów podania, w kontekście pierwotnych założeń (np. leczenie kolejnej linii, braku uwzględnienia przerywania terapii) zaprezentowanej równocześnie metaanalizy sieciowej oraz dostępnych publikacji dot. o ceny efektywności schematów terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym EC, bez oceny rozrzutu wyników, oceny konwergencji i uwzględnienia innych czynników (np. śmiertelności, realnych kosztów komparatorów) nie pozwala na wnioskowanie o poprawności i stabilności oszacowanych cen.

Poniżej przedstawiono poglądowo wyniki analiz wnioskodawcy. Należy wskazać, iż koszt stosowania olaparybu w populacji pMMR w horyzoncie rocznym (pierwszym roku analizy) nie uchwycą kosztów długoterminowych, ponieważ terapia rozpoczyna się po zakończeniu chemioterapii (po co najmniej 18 tyg.), co w kontekście wyników obserwowanych w dłuższym horyzoncie zaniża średni koszt technologii przedstawiony poniżej.

Tabela 74. Roczne koszty porównywanych immunoterapii – populacja dMMR (oszacowanie wnioskodawcy)

Kategoria kosztów	Durwalumab + CTH (6 cykli) → durwalumab w monoterapii	Dostarlimab + CTH (6 cykli) → dostarlimab w monoterapii	Pembrolizumab + CTH (6 cykli) → pembrolizumab w monoterapii	Różnica kosztów: DURVA vs DOSTAR	Różnica kosztów: DURVA vs PEMBRO
Koszty terapii (nabycie + podanie leków), w tym:	[]	255 554 zł	260 015 zł	[]	[]
koszt leków z programu, w tym:	[]	245 216 zł	249 677 zł	[]	[]
Immunoterapia	[]	245 216 zł	249 677 zł	[]	[]
PARPi	[]	-	-	[]	[]
koszt podania leków	[]	10 338 zł	10 338 zł	[]	[]

Tabela 75. Roczne koszty porównywanych immunoterapii – populacja pMMR (oszacowanie wnioskodawcy)

Kategoria kosztów	Durwalumab + CTH (6 cykli) → durwalumab + olaparyb	Pembrolizumab + CTH (6 cykli) → pembrolizumab w monoterapii	Różnica kosztów: DURVA+OLA vs PEMBRO
Koszty terapii (nabycie + podanie leków), w tym:	[]	260 015 zł	[]
koszt leków z programu, w tym:	[]	249 677 zł	[]
Immunoterapia	[]	249 677 zł	[]

PARPi		-	
koszt podania leków		10 338 zł	

Tabela 76. Progowa cena zbytu netto produktów Imfinzi i Lynparza (oszacowanie wnioskodawcy)

Produkt leczniczy	Progowa CZN: DURVA vs DOSTAR	Progowa CZN: DURVA vs PEMBRO	Progowa CZN: DURVA+OLA vs PEMBRO
Imfinzi 500 mg			
Imfinzi 120 mg			
Lynparza 56 x 100/150 mg			

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia dokumentacji wnioskodawca przedstawił dodatkowe zestawienie rocznego kosztu schematów uwzględniający durwalumab, dostarlimab i pembrolizumab. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane z wykorzystaniem powyższego modelu z uwzględnieniem cen z obowiązującym RSS dla PEM i DOS.

Tabela 77. Roczne koszty porównywanych immunoterapii – populacja dMMR (oszacowanie własne)

Kategoria kosztów	Durwalumab + CTH (6 cykli) → durwalumab w monoterapii	Dostarlimab + CTH (6 cykli) → dostarlimab w monoterapii	Pembrolizumab + CTH (6 cykli) → pembrolizumab w monoterapii	Różnica kosztów: DURVA vs DOSTAR	Różnica kosztów: DURVA vs PEMBRO
Koszty terapii (nabycie + podanie leków), w tym:					
koszt leków z programu, w tym:					
Immunoterapia					
PARPi					
koszt podania leków					

Tabela 78. Roczne koszty porównywanych immunoterapii – populacja pMMR (oszacowanie własne)

Kategoria kosztów	Durwalumab + CTH (6 cykli) → durwalumab + olaparyb	Pembrolizumab + CTH (6 cykli) → pembrolizumab w monoterapii	Różnica kosztów: DURVA+OLA vs PEMBRO
Koszty terapii (nabycie + podanie leków), w tym:			
koszt leków z programu, w tym:			
Immunoterapia			
PARPi			
koszt podania leków			

Należy jednak wskazać, iż koszty stosowania analizowanych interwencji w horyzoncie rocznym (pierwszym roku analizy) nie uchwycą kosztów długoterminowych (leczenie podtrzymujące), zróżnicowanych w zależności od stosowanej interwencji i populacji. Ponadto, przedstawione oszacowania uwzględniają wyłącznie koszty substancji czynnych i kosztów podania. Ograniczenie stanowi również m.in. brak uwzględnienia kosztów leczenia kolejnej linii, przerywania terapii oraz danych klinicznych zróżnicowanych względem statusu dMMR/MSIH i p/MMR.

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: określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją durwalumabu (produkt leczniczy IMFINZI) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę w I linii leczenia a następnie w terapii podtrzymującej z olaparybem (produkt leczniczy Lynparza) lub bez olaparybu, w zależności od statusu molekularnego guza.

Perspektywa: płatnik publiczny (tożsamy z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

Horyzont czasowy: 2-letni.

Scenariusz istniejący: produkty lecznicze Imfinzi (durwalumab) i Lynparza (olaparyb) nie są systemowo finansowane ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego rakiem endometrium. Aktualnie we wnioskowanym wskazaniu (1. linia leczenia systemowego) pacjentki mogą otrzymywać chemioterapię zawierającą platynę, finansowaną w ramach katalogu chemioterapii; postępowanie po zakończeniu chemioterapii obejmuje obserwację chorych, bez stosowania aktywnego leczenia podtrzymującego odpowiedź.

Scenariusz nowy: pozytywna decyzja o objęciu refundacją produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza w ramach programu lekowego B.148. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologię opcjonalną stosowaną w rozważanej populacji docelowej (chemioterapia 1. linii bez dalszego leczenia podtrzymującego odpowiedź). Poszczególne leki miałyby pozostać w dotychczasowych grupach limitowych: 1218,0, Durwalumab oraz 1149,0, Olaparyb.

Zmiany udziałów rynkowych przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości przed strzałką odnoszą się do scenariusza istniejącego, a wartości po strzałce do scenariusza nowego.

Tabela 79. Struktura rynku w scenariuszu istniejącym vs scenariusz nowy (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	dMMR/MSI-H		pMMR/MSS/nieznany		Łączny zakres wskazań	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentek rozpoczynających leczenie						
CTH + DURV +/- OLA *	0% →	0% →	0% →	0% →	0% →	0% →
CTH	100% →	100% →	100% →	100% →	100% →	100% →
Razem	100% → 100%	100% → 100%	100% → 100%	100% → 100%	100% → 100%	100% → 100%
Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie						
CTH + DURV +/- OLA *	0	0	0	0	0	0
CTH	150	186				
Razem	150	186				

* CTH + DURV w subpopulacji dMMR/MSI-H oraz CTH + DURV + OLA w subpopulacji pMMR/MSS/status nieznany

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny i maksymalny, oparto o alternatywne udziały wnioskowanej technologii w populacji docelowej. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Kategorie kosztów:

- koszty leków stosowanych w ramach porównywanych interwencji (DURV, OLA, CTH),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty diagnostyki genetycznej,
- koszty dalszych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w AE wnioskodawcy i rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Źródła danych:

- Liczebność populacji docelowej - Oszacowanie własne na podstawie odnalezionej epidemiologii (szczegóły w Rozdziale 4.1 BIA)
- Udziały rynkowe terapii w scenariuszu istniejącym - Zgodnie z obecną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym wnioskowanej technologii (czyli w zasadzie brak źródła)
- Udziały rynkowe terapii w scenariuszu nowym - Na podstawie prognoz wnioskodawcy
- Tempo włączania pacjentek do leczenia - Założenie własne wnioskodawcy (zgodne z bieżącą diagnostyką)
- Koszty jednostkowe leków - Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
- Koszty jednostkowe karboplatyny i paklitakselu - DGL 25/09/2024
- Zużycie leków (Dawkowanie i Względna intensywność dawki [RDI]) - Wnioskowany program lekowy (APD IMFINZI 2024), ChPL IMFINZI, ChPL Lynparza, badanie DUO-E
- czas trwania leczenia - Model wykładniczy w oparciu o medianę TDT z badania DUO-E
- Koszty podania / wydania leków - NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
- Koszt diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia - NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
- Koszt diagnostyki i monitorowania w po zakończeniu leczenia - NFZ 57/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024, badanie DUO-E, NICE TA963
- Koszty diagnostyki genetycznej - AWA Jemperli 2024, NFZ 99/2024/DSOZ, NFZ 68/2023/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024
- Koszt dalszych linii leczenia na pacjentkę z progresją niezakończoną zgonem - Badanie DUO-E, DGL 01/03/2024, UR NFZ 5/2024/IV, DGL 25/09/2024, NFZ 76/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024, ChPL Doxorubicinum Accord, ChPL Cisplatin Actavis, MZ 18/09/2024, Makker 2022, Oaknin 2020, Coleman 2023
- Odsetek progresji niezakończonych zgonem spośród wszystkich progresji choroby - Badanie DUO-E, dane niepublikowane
- Koszty jednostkowe leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych - opracowanie danych NFZ zamieszczonych na statystyki.nfz.gov.pl, Badanie DUO-E, AOTMiT WT.543.5.2024
- Koszty opieki końca życia - UR NFZ 5/2024/IV, AOTMiT WT.521.5.2022

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
bez uwzględnienia ograniczeń w wykonywaniu diagnostyki genetycznej	1 025	1 035
po uwzgl. prognozowanego poziomu testowania w kierunku określenia MMR/MSI		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, w tym:		
dMMR/MSI-H		
pMMR/MSS/nieznany		

Wariant z RSS

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Durwalumab, w tym:		
IMFINZI 500 mg		
IMFINZI 120 mg		
Olaparyb, w tym:		
Lynparza 56x150 mg		
Lynparza 56x100 mg		
Chemioterapia		
Podanie/wydanie leków		
Leczenie zdarzeń niepożądanych		
Diagnostyka/monitorowanie (PFS)		
Diagnostyka/monitorowanie (po progresji)		
Dalsze aktywne leczenie		
Opieka terminalna		
Diagnostyka molekularna		
Suma		
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Durwalumab, w tym:		
IMFINZI 500 mg		
IMFINZI 120 mg		
Olaparyb, w tym:		
Lynparza 56x150 mg		
Lynparza 56x100 mg		
Chemioterapia		
Podanie/wydanie leków		
Leczenie zdarzeń niepożądanych		
Diagnostyka/monitorowanie (PFS)		
Diagnostyka/monitorowanie (po progresji)		
Dalsze aktywne leczenie		
Opieka terminalna		
Diagnostyka molekularna		
Suma		
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Koszty leków, w tym:		
Durwalumab, w tym:		
IMFINZI 500 mg		
IMFINZI 120 mg		
Olaparyb, w tym:		
Lynparza 56x150 mg		

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Lynparza 56x100 mg		
Chemioterapia		
Podanie/wydanie leków		
Leczenie zdarzeń niepożądanych		
Diagnostyka/monitorowanie (PFS)		
Diagnostyka/monitorowanie (po progresji)		
Dalsze aktywne leczenie		
Opieka terminalna		
Diagnostyka molekularna		
Suma		

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją durwalumabu i olaparybu w wariantcie uwzględniającym RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **(Rok 1)** oraz **(Rok 2)**.

Koszt refundacji wnioskowanej technologii stanowi główną składową różnicą w porównanych scenariuszach.

Wariant bez RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją durwalumabu i olaparybu w ramach wnioskowanego programu lekowego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **41,8 mln zł (Rok 1)** i o **116,0 mln zł (Rok 2)**. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 19. w BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 82. 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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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/?	Wartości udziałów rynkowych oparto na założeniach wnioskodawcy, a te zestawiono pod kątem zgodności z oszacowaniami ekspertów klinicznych, wartości te były zbliżone Nie testowano alternatywnych wartości udziałów rynkowych w ramach analizy wrażliwości.
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?	?	Należy mieć na uwadze, że od 1 kwietnia 2025 r. w ramach programu B.148 w pierwszej linii leczenia dostępny jest dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii, jednak ze względu na krótki okres refundacji DOS w I linii leczenia raka endometrium brak jest danych NFZ dotyczących poziomu sprzedaży, które można by wykorzystać w ocenie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2 niniejszej AWA

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza scenariuszy skrajnych (min. i maks.) oraz analiza wrażliwości

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej dla leku Imfinzi, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym.

Należy również zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej, wynikające z braku polskich danych dotyczących liczby pacjentek rozpoczynających leczenie 1. linii oraz testowania genetycznego w kierunku określenia MMR/MSI w populacji docelowej w warunkach polskich. W celu weryfikacji poprawności przyjętych założeń przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu. Odsetek testowanych przyjęty w wariancie podstawowym jest zgodny z założeniami przyjętymi w analizie dla dostarlimabu dla analogicznego wskazania (w subpopulacji dMMR).

Kolejnym problematycznym parametrem są udziały leków w scenariuszu nowym. Wnioskodawca oszacował te wartości jako założenie własne zestawiając je z opinią 2 ekspertów klinicznych i nie testował alternatywnych wartości dla tego parametru.

Jeden z parametrów wykorzystany w analizie tj. „odsetek progresji niezakończonych zgonem spośród wszystkich progresji choroby” pochodzi z danych niepublikowanych z badania DUO-E.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Największy wzrost wydatków występuje w scenariuszu zakładającym przeprowadzanie testu genetycznego w kierunku MMR u 100% pacjentek (wydatki inkrementalne kolejno: [redacted]). Znaczący spadek wydatków inkrementalnych wystąpił natomiast przy założeniu utrzymania odsetka testowanych w kierunku MMR na obecnym poziomie 40% (wydatki inkrementalne kolejno: [redacted]).

W żadnym ze scenariuszy nie nastąpiła zmiana wnioskowania w stosunku do wariantu podstawowego.

Analiza wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wpływ poszczególnych wariantów AW na względną zmianę wydatków inkrementalnych jest zbliżony do analiz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktów Imfinzi i Lynparza. Wynika to z faktu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka oparty jest o mechanizm rabatowy, który nie ma znaczącego wpływu na strukturę wydatków płatnika w scenariuszu nowym.

W żadnym ze scenariuszy nie nastąpiła zmiana wnioskowania w stosunku do wariantu podstawowego.

Warianty skrajne

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariancie minimalnym wynoszą kolejno [redacted] w 1. i 2. roku refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji durwalumabu i olaparybu, wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym oraz [redacted] w scenariuszu istniejącym.

W wariancie maksymalnym inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno [redacted], w 1. i 2. roku refundacji, uwzględniając proponowany RSS. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji durwalumabu i olaparybu, wynosi kolejno [redacted] w scenariuszu nowym oraz [redacted] w scenariuszu istniejącym.

Wyniki nieuwzględniające proponowanego RSSu zamieszczono w rozdziale 10.2.2. analizy wpływu na budżet.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Wydatki płatnika w podziale na subpopulacje będą kształtować się następująco przy uwzględnieniu RSSu dla durwalumabu i olaparybu):

- subpopulacja dMMR (durwalumab stosowany w monoterapii) – [] w 1. roku i [] w 2. roku analizy
- subpopulacja pMMR (durwalumab podawany w skojarzeniu z olaparybem) – [] w 1. roku i [] w 2. roku analizy
- subpopulacja pacjentek o nieznanym statusie molekularnym (durwalumab podawany w skojarzeniu z olaparybem) – [] w 1. roku i [] w 2. roku analizy.

6.4. Komentarz Agencji

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją durwalumabu i olaparybu w wariantcie uwzględniającym RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [] (Rok 1) oraz [] (Rok 2).

Koszt refundacji wnioskowanej technologii stanowi główną składową różniącą w porównanych scenariuszach.

Aktualnie oprócz oceny durwalumabu, w Agencji przeprowadzana jest ocena pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii w zbliżonym wskazaniu. Ponadto od 1 kwietnia 2025 r. w ramach programu B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia raka endometrium u pacjentek dMMR/MSIH dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab). Poszerzenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych może wpłynąć na zmiany w zakresie udziałów poszczególnych terapii, co może przełożyć się na rzeczywiste wydatki NFZ.

Należy mieć na uwadze, że stopniowa kwalifikacja pacjentów do programu lekowego będzie generować dodatkowe koszty w kolejnych latach wykraczających poza 2-letni horyzont analizy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imfinzi (durwalumabu) w I linii leczenia raka endometrium w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu w zależności od statusu molekularnego guza, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>, <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.govt.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.05.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych „Imfinzi”, „durwalumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- dla populacji dMMR/MSI-H – trzy rekomendacje pozytywne: CDA AMC 2025a (warunkowo), HAS 2025a, PBAC 2024; oraz projekt rekomendacji pozytywnej NICE 2025;
- dla populacji pMMR/MSS – jedną rekomendację pozytywną HAS 2025b i projekt rekomendacji negatywnej NICE 2025 (w PBAC odroczono ocenę, a w Kanadzie wniosek wycofano, CDA AMC 2025b).

Ponadto odnaleziono dwie odmowy HAS 2024a i HAS 2024b na wydania zezwolenia na wczesny dostęp.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazanie wyższości terapii durwalumabem w skojarzeniu z ChT (bez olaparybu) w zakresie rPFS nad komparatorem (HAS 2025a), zaspokojenie niektórych ważnych potrzeb pacjentów zapewniając inną opcję leczenia, która wydłuża życie i opóźnia postęp choroby (CDA AMC 2025a), ale też na brak analiz OS w subpopulacjach pacjentów, większą toksyczność terapii, brak możliwości wnioskowania o wpływie na jakość życia (HAS 2025a, HAS 2025b). W HAS 2025b dla leczenia durwalumabem z olaparybem wskazano na brak rzetelnych danych uzasadniających wkład terapeutyczny olaparybu w fazie podtrzymującej w skojarzeniu z durwalumabem oraz brak wykazania wyższości w terapii skojarzonej z olaparybem pod względem OS.

Na dzień zakończenia prac nad analizą był dostępny jedynie projekt rekomendacji NICE 2025, którego treść, jak zaznaczono w dokumencie może ulec zmianie w wersji ostatecznej. W projekcie rekomendacji wskazano, że terapia wydłuża czas do pogorszenia stanu zdrowia i może wydłużać życie w porównaniu do samej chemioterapii z rutynową obserwacją, jednak ze względu na szacunkowe koszty terapii dla podgrupy pacjentów dMMR zaproponowano rekomendację pozytywną a dla podgrupy pMMR negatywną.

W dokumentach G-Ba w grupie pacjentów pMMR leczonej durwalumabem z olaparybem stwierdzono istnienie znacznej dodatkowej korzyści u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą i brak dodatkowej korzyści u pacjentów z chorobą nawrotową (G-Ba 2025b). W grupie pacjentów dMMR leczonych durwalumabem stwierdzono brak udowodnienia dodatkowej korzyści, ze względu na brak porównania z odpowiednim komparatorem (G-Ba 2025a).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 83. Rekomendacje refundacyjne dla Imfinzi (durwalumab) w leczeniu I linii raka endometrium

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-Ba 2025a dMMR	IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, a następnie	Ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej U dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym rakiem endometrium (stadium III lub IV) lub nawrotowym rakiem endometrium z niedoborem naprawy niedopasowania (dMMR), które: - nie otrzymały jeszcze leczenia systemowego jako terapii pooperacyjnej lub adiuwantowej w leczeniu pierwotnej zaawansowanej choroby, - nie otrzymały jeszcze chemioterapii w leczeniu nawrotu choroby.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	leczenie podtrzymujące IMFINZI w monoterapii raka endometrium z niedoborem naprawy niedopasowania (dMMR).	Właściwy komparator: Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie dostarlimab w monoterapii Przedstawione wyniki badania DUO-E nie są odpowiednie do oceny dodatkowej korzyści, ponieważ odpowiednia terapia porównawcza określona przez G-Ba (dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie dostarlimab w monoterapii) nie została zastosowana jako terapia porównawcza w badaniu DUO-E. W związku z tym nie udowodniono dodatkowych korzyści ze stosowania durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem w monoterapii w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą w ocenianej populacji.
G-Ba 2025b pMMR	IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, a następnie w leczeniu podtrzymującym IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium, z prawidłowym MMR (pMMR).	Ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej W populacji dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym rakiem endometrium (stadium III lub IV) lub nawrotowym rakiem endometrium z brakiem zaburzeń MMR (pMMR), które: - nie otrzymały jeszcze leczenia systemowego jako terapii pooperacyjnej lub adiuwantowej w leczeniu pierwotnej zaawansowanej choroby, - nie otrzymały jeszcze chemioterapii w leczeniu nawrotu. Właściwy komparator: Karboplatyna + paklitaksel, a następnie monitorowanie Nowo zdiagnozowana choroba: W analizie ogólnej wyraźna przewaga w zakresie OS jest równoważona przez umiarkowane wady w odniesieniu do punktów końcowych w kategorii punktów końcowych dotyczących zachorowalności. Wady te nie kwestionują zakresu poprawy OS. Nie stwierdzono istotnych różnic dla oceny korzyści w kategoriach punktów końcowych jakości życia związanej ze zdrowiem i działań niepożądanych. W rezultacie w grupie pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą zidentyfikowano znaczną dodatkową korzyść ze stosowania durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie durwalumabu i olaparybu. Choroba nawrotowa: W analizie nie było istotnej różnicy w ocenie korzyści w kategoriach punktu końcowego w kategoriach OS, jakości życia związanej ze zdrowiem i działań niepożądanych. Istnieją umiarkowane wady w odniesieniu do zachorowalności. W rezultacie nie stwierdzono dodatkowych korzyści ze stosowania durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie durwalumabem i olaparybem u pacjentów z nawrotem choroby.
HAS 2025a dMMR	w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie w monoterapii, jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z niedoborem układu MMR (dMMR)	Rekomendacja pozytywna Korzyść kliniczna (SMR) – istotna korzyść Dodatkowa korzyść kliniczna (ASMR IV) – niewielka poprawa świadczonych usług medycznych w porównaniu z leczeniem karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium ze statusem guza dMMR/MSI-H. <u>Uzasadnienie:</u> - wykazanie wyższości w badaniu DUO-E durwalumabu w skojarzeniu z paklitaksem + karboplatiną w fazie indukcji, następnie leczeniem podtrzymującym monoterapią durwalumabem, pod względem rPFS w populacji ITT - brak wykazania wyższości durwalumabu w skojarzeniu z paklitaksem + karboplatiną w fazie indukcji, a następnie leczeniem podtrzymującym durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem, pod względem OS, w populacji ITT (w tym 20% pacjentów z dMMR/MSI-H) ocenianej w ramach analizy pośredniej; - brak analizy OS dla podgrupy pacjentów z dMMR/MSI-H w badaniu DUO-E; - wzrost toksyczności w porównaniu z innymi grupami, szczególnie w przypadku zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które zgłoszono u około 50% pacjentów; - brak możliwości wnioskowania o jakości życia
HAS 2025 pMMR	IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, a następnie IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium, który nie ma niedoboru MMR (pMMR)	Rekomendacja pozytywna Korzyść kliniczna (SMR) – istotna korzyść Dodatkowa korzyść kliniczna (ASMR IV) – niewielka poprawa świadczonych usług medycznych w porównaniu z leczeniem karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium ze statusem guza pMMR/MSS. <u>Uzasadnienie:</u> - wykazanie wyższości w badaniu DUO-E durwalumabu w skojarzeniu z paklitaksem + karboplatiną w fazie indukcji, następnie leczeniem podtrzymującym durwalumabem z olaparybem pod względem rPFS w populacji ITT - brak wykazania wyższości durwalumabu w skojarzeniu z paklitaksem + karboplatiną w fazie indukcji, a następnie leczeniem podtrzymującym

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		durwalumabem + olaparybem, pod względem OS, w populacji ITT (w tym 80% pacjentów z pMMR/MSS) ocenianej w ramach analizy pośredniej; - brak analizy OS dla podgrupy pacjentów z pMMR/MSS w badaniu DUO-E; - brak rzetelnych danych porównawczych uzasadniających wkład terapeutyczny olaparybu w fazie podtrzymującej w skojarzeniu z durwalumabem; - przedstawione porównanie pośrednie między badaniem RUBY (kluczowe badanie dla dostarlimabu) a badaniem DUO-E (kluczowe badanie dla skojarzenia durwalumabu i olaparybu) nie pozwalają na lepsze pozycjonowanie tej terapii niż terapia dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie dostarlimab w monoterapii, ze względu na niedociągnięcia metodologiczne, które utrudniają interpretację wyników; - profil bezpieczeństwa charakteryzujący się w szczególności hematologicznymi i trawinnymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 oraz omdleniami zgłaszanymi u 2/3 pacjentów w grupie durwalumab+olaparyb - brak możliwości wnioskowania o jakości życia
CDA AMC 2025a dMMR	leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami dMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem w monoterapii.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Imfinzi powinien być refundowany wyłącznie w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem, jeśli jest przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaawansowanego raka macicy, a leczenie powinno być nadzorowane i prowadzone w placówkach mających doświadczenie w dostarczaniu terapii systemowej. Całkowity koszt durwalumabu plus karboplatyny i paklitakselu powinien zostać wynegocjowany tak, aby nie przekroczył całkowitego kosztu programu lekowego związanego z dostarlimabem plus karboplatiną z paklitaksemem <u>Uzasadnienie</u> Dowody z badania klinicznego sugerują, że leczenie Imfinzi w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem może wydłużyć życie i opóźnić postęp nowotworu w porównaniu z karboplatiną i paklitaksemem; dodatkowo może zaspokoić niektóre ważne potrzeby pacjentów, zapewniając inną opcję leczenia, która wydłuża życie i opóźnia postęp choroby; jednak nie było wystarczających dowodów, aby wykazać, że Imfinzi poprawi jakość życia. Wpływ Imfinzi na przeżycie i bezpieczeństwo w porównaniu z dostarlimabem był niepewny na podstawie dowodów z jednego pośredniego porównania leczenia. Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Imfinzi nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. Ustalono, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższy całkowity koszt leczenia Imfinzi w porównaniu z dostarlimabem i standardową opieką (SOC).
CDA AMC 2025b pMMR	leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami pMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem.	Wniosek wycofany przez sponsora w dniu 29.01.2025
PBAC 2024	Pacjenci z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy nie otrzymali terapii systemowej lub z progresją choroby po terapii systemowej w ramach leczenia (neo)adjuwantowego:	Rekomendacja pozytywna W przypadku populacji dMMR uznano, że durwalumab nie jest gorszy pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z wybranym, komparatorem, dostarlimabem. PBAC uznał, że podejście minimalizacji kosztów i przedstawione szacunki wpływu finansowego były ogólnie uzasadnione i zalecił, aby durwalumab dołączył do istniejącego porozumienia w sprawie podziału ryzyka w przypadku raka endometrium.
	- stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu raka endometrium dMMR	
PBAC 2024	Pacjenci z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy nie otrzymali terapii systemowej lub z progresją choroby po terapii systemowej w ramach leczenia (neo)adjuwantowego:	Decyzja odroczone
	- stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią opartą na platynie w leczeniu raka endometrium pMMR	
HAS 2024a	leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym	Odmowa wydania zezwolenia na wczesny dostęp przedrejestracyjny (24.05.2024)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami pMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem.	Dostępna jest odpowiednia terapia dla rozważanego wskazania, ponieważ JEMPERLI (dostarlimab) jest wskazany na tym samym poziomie strategii terapeutycznej w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, niezależnie od ich statusu MMR/MSI. Dostarlimab jest obecnie dostępny i refundowany we Francji na podstawie zezwolenia na wczesny dostęp, posiada zadowalające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, które nie wskazują na utratę szans dla pacjentów, biorąc pod uwagę oczekiwane korzyści wynikające z leczenia będącego przedmiotem wniosku o wczesny dostęp. Chociaż jest to poważna i upośledzająca choroba, leczenie można odroczyć, ponieważ istnieje odpowiednia terapia.
HAS 2024b		Odmowa wydania zezwolenia na wczesny dostęp – ponowny wniosek (19.12.2024) Nowe dowody przedstawione z porównaniem pośrednim między badaniem RUBY (kluczowe badanie dotyczące dostarlimabu) a badaniem DUO-E (kluczowe badanie dotyczące połączenia durwalumabu i olaparybu) nie pozwalają na lepsze pozycjonowanie tej terapii niż dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie dostarlimab w monoterapii, ze względu na niedociągnięcia metodologiczne, które utrudniają interpretację wyników; durwalumab - olaparyb prawdopodobnie nie zapewni lepszego zaspokojenia potrzeby medycznej, która jest częściowo zaspokojona w tej dziedzinie.
NICE 2025	leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w leczeniu podtrzymującym: - durwalumabem (dMMR) lub - durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem (pMMR).	Projekt rekomendacji pozytywnej - dMMR Durwalumab z chemioterapią opartą na platynie, następnie monoterapia podtrzymująca durwalumabem, może być stosowany w przypadku nieleczzonego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z niedoborem naprawy niedopasowania (dMMR) u dorosłych, u których można stosować leczenie systemowe. Należy przerwać stosowanie leku po 3 latach lub wcześniej, jeśli występuje progresja choroby lub niedopuszczalna toksyczność. Terapia może być stosowana, jeśli firma zapewni dostęp zgodnie z poufną umową handlową. W przypadku podgrupy dMMR pacjentów z rakiem endometrium dowody z badań klinicznych pokazują, że durwalumab z chemioterapią, a następnie monoterapia durwalumabem w leczeniu podtrzymującym wydłuża czas do pogorszenia stanu zdrowia, w porównaniu do samej chemioterapii i rutynowej obserwacji. Dowody sugerują, że ta terapia wydłuża również życie, ale długoterminowe korzyści są niepewne, ponieważ badanie jest w toku i pacjentów obserwowano przez krótki czas. W podgrupie dMMR szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalny. Tak więc durwalumab z chemioterapią, a następnie sam durwalumab w leczeniu podtrzymującym może być stosowany w tej grupie. Projekt rekomendacji negatywnej - pMMR Durwalumab z chemioterapią opartą na platynie, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem z olaparybem, nie powinny być stosowane w przypadku nieleczzonego pierwotnego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium pMMR u dorosłych, u których można stosować leczenie systemowe. W podgrupie pMMR pacjentów z rakiem endometrium dowody z badań klinicznych pokazują, że durwalumab z chemioterapią, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem z olaparybem wydłuża czas do pogorszenia stanu zdrowia, w porównaniu do samej chemioterapii i rutynowej obserwacji. Dowody sugerują, że może to również wydłużyć życie, ale długoterminowe korzyści są niepewne, ponieważ badanie jest w toku i pacjentów obserwowano przez krótki czas. W podgrupie pMMR szacunki opłacalności są znacznie powyżej zakresu, który NICE uważa za dopuszczalne, dlatego durwalumab z chemioterapią opartą na platynie, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumab + olaparyb nie powinno być stosowane w tej podgrupie.
AWMSG 2025	W połączeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy są kandydatami do terapii systemowej, a następnie leczeniem podtrzymującym: - durwalumabem w monoterapii w raku endometrium dMMR	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	- durwalumabem w połączeniu z olaparybem w raku endometrium pMMR.	
SMC 2025	W połączeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy są kandydatami do terapii systemowej, a następnie leczeniem podtrzymującym: - durwalumabem w monoterapii w raku endometrium dMMR - durwalumabem w połączeniu z olaparybem w raku endometrium pMMR.	Ocena w trakcie

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 84. Warunki finansowania wnioskowanego leku Imfinzi ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Warunki refundacji	Wskazania w jakich jest refundowany	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Imfinzi jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych. W finansowanie Imfinzi jest ograniczone do. Wskazano, że w instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 85. Warunki finansowania wnioskowanego leku Lynparza ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lynparza jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych [REDAKTOWANE]. Finansowanie leku Lynparza [REDAKTOWANE], wskazano, że [REDAKTOWANE] instrument podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.03.2025, znak PLR.4500.3971.2024.16.MKO, PLR.4500.3972.2024.17.MKO, PLR.4500.3974.2024.18.MKO, PLR.4500.3973.2024.16.MKO (data wpływu do AOTMiT 05.03.2025 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 i ustalenia ceny zbytu netto produktów leczniczych:

- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, GTIN: 05000456031493,
- Imfinzi (durwalumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 2,4 ml, GTIN: 05000456031486,
- Lynparza (olaparyb), tabl. powł., 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325,
- Lynparza (olaparyb), tabl. powł., 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318,

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

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” o możliwość leczenia chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w I linii leczenia systemowego z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem w zależności od statusu molekularnego MMR/MSI guza.

Leki miałyby być dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego w istniejących grupach limitowych. Przedstawiono propozycję RSS.

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. Badania morfologiczno-kliniczne wykazały, że tradycyjny podział histologiczny jak i dwustopniowa klasyfikacja raków trzonu macicy wg Bokhmana nie pozwalają na w pełni wiarygodną ocenę rokowania a przede wszystkim ocenę odpowiedzi na leczenie. Uzyskanie tego typu informacji umożliwia molekularna klasyfikacja raków trzonu wprowadzona w 2013 roku, rozróżniająca cztery molekularne podtypy raka endometrium różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą, oraz wymagającymi odmiennego postępowania terapeutycznego: POLE (POLE-ultramutated), MMRd/MSI-H (MMR-deficient, MSI), TP53-mutated (abn, CNhigh), TP53wt-NSMP (CNlow).

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzanymi w ramach rejestru GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) liczba nowych przypadków raka trzonu macicy (w tym raka endometrium) w roku 2022 w Europie wyniosła 124 874 przypadków, a w Polsce odnotowano około 7 877 przypadków raka trzonu macicy, co stanowi 7,9% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory u kobiet. Rak trzonu macicy był szóstym co do liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów w Polsce, łącznie odnotowano 2 275 przypadków zgonów z powodu tego nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (31.10.2024 r.) wybór chemioterapii jako komparatora był zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz sytuacją refundacyjną (chemioterapia podlega finansowaniu w ocenianym wskazaniu).

Za technologię opcjonalną należy uznać również dostarlimab, ze względu na jego refundację od 1 kwietnia 2025 r. w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego B.148. (w uzupełnieniach analiz przekazano oszacowania kliniczne i ekonomiczne poszerzone o dodatkowe komparatory).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

- **PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE Z CHEMIOTERAPIĄ STANDARDOWĄ (badanie DUO-E)**

W porównaniu komparator stanowiła chemioterapia standardowa (skojarzenie karboplatyny i paklitakselu [CP])

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W populacji pacjentek z dMMR, durwalumab dodany do chemioterapii opartej na platynie, a następnie stosowany w leczeniu podtrzymującym, istotnie zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie, w porównaniu z zastosowaniem samej ChT: HR=0,42 (95%CI: 0,22; 0,80). Mediana PFS w grupie DUR+CP nie została

osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 7,0 (95%CI: 6,7; 14,8) mies. Szacowane przeżycie pacjentek bez zdarzeń progresji po 18 mies. wynosiło 67,9% (95%CI: 51,1%; 80,0%) w grupie durwalumabu oraz 31,7% (95%CI: 16,7%; 47,9%) w grupie kontrolnej.

Podobnie, pacjentki z pMMR uzyskiwały istotną korzyść z zastosowania schematu DUR+OLA+CP, w porównaniu do stosowania samej ChT – schemat ten istotnie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w stosunku do samej chemioterapii, HR=0,57 (95%CI: 0,44; 0,73), a mediana PFS była dłuższa wśród pacjentek otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią o około 5 mies. w porównaniu z samą chemioterapią: 15,0 (95%CI: 12,4; 18,0) vs 9,7 (95%CI: 9,2; 10,1) mies. Szacowany odsetek pacjentek przeżywających dłużej niż 18 mies. bez zdarzeń progresji lub zgonu był ponad dwukrotnie większy u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie chemioterapię: 42,0% (95%CI: 34,1%; 49,6%) vs 20,0% (95%CI: 14,1%; 26,7%).

Zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji, obserwowano istotną statystycznie korzyść w obu ocenianych schematach zawierających durwalumab, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. W przypadku schematu DUR+OLA+CP, hazard względny PFS względem grupy kontrolnej wynosił 0,55 (95%CI: 0,43; 0,69), $p < 0,0001$, natomiast w przypadku porównania schematu DUR+CP z grupą kontrolną, hazard wynosił 0,71 (95%CI: 0,57; 0,89), $p = 0,003$. Wyniki oceny niezależnej komisji były zbliżone i prowadziły do takich samych wniosków. Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych potwierdzały wyniki obserwowane w całej populacji ITT.

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza interim przeżycia całkowitego w ramach badania DUO-E została przeprowadzona w momencie wykonania głównej analizy PFS – dane w momencie tej analizy nie były dojrzałe, ogółem do momentu odcięcia danych odnotowano jedynie 199 (28%) zgonów w całej analizowanej populacji. W przypadku pacjentów poddanych ocenie OS w ramach tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 (zakres: 2,1-33,0) mies. w grupie DUR+CP, 18,7 (zakres: 1,1-33,4) mies. w grupie DUR+OLA+CP, oraz 18,6 (zakres: 0,5-32,9).

W populacji pacjentek z deficytem MMR, w której porównano terapię durwalumabem skojarzoną z chemioterapią z samą chemioterapią, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu durwalumabu: HR=0,34 (95%CI: 0,17; 0,79), liczba zdarzeń zgonu 15,2% vs 36,7%. Mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 23,7 (95%CI: 16,9; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 86,1% w DUR+CP oraz 65,8% w CP.

Wśród pacjentek z pMMR, otrzymujących schemat durwalumabu skojarzonego z olaparybem (dodanych do chemioterapii) w porównaniu z samą chemioterapią obserwowano 24,1% vs 33,3% zgonów, różnice między grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej: HR=0,69 (95%CI: 0,47; 1,00). Mediana przeżycia w grupie ocenianej interwencji nie została osiągnięta, natomiast w grupie chemioterapii wynosiła 25,9 (95%CI: 25,1; NO) mies. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 76,9% w DUR+CP+OLA oraz 69,9% w CP.

W całej analizowanej populacji badania DUO-E nie obserwowano znamienych różnic w przeżyciu pacjentek pomiędzy grupą otrzymującą schemat DUR+CP a grupą kontrolną, HR=0,77 (95%CI: 0,56; 1,07), $p = 0,120$, natomiast w porównaniu schematu DUR+OLA+CP z samą chemioterapią odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w danym czasie: HR=0,59 (95%CI: 0,42; 0,83), $p = 0,003$.

Odpowiedź na leczenie

• Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Wśród pacjentek z populacji dMMR, obserwowano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu schematu z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii: iloraz szans uzyskania ORR raportowany przez autorów badania wynosił 3,68 (95%CI: 1,51; 9,39) i był znamieny statystycznie. Wyniki te potwierdziły również obliczenia własne, które również wskazywały na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu durwalumabu. Ogółem, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 71,4% pacjentek w grupie DUR+CP (28,6% odpowiedzi całkowitych, 42,9% odpowiedzi częściowych) oraz 40,5% w grupie kontrolnej (9,5% odpowiedzi całkowitych, 31,0% odpowiedzi częściowych).

W przypadku populacji pMMR, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do samej CP: OR=1,10 (95%CI: 0,69; 1,74). W obliczeniach własnych również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wśród tych pacjentek, odpowiedź obiektywną uzyskało 61,2% pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP (15,6% odpowiedzi całkowitych, 45,6% odpowiedzi częściowych) oraz 59,0% pacjentek z grupy CP (9,6% odpowiedzi całkowitych, 49,4% odpowiedzi częściowych).

W populacji ITT badania DUO-E nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno rozpatrując porównanie DUR+CP vs CP, OR=1,32 (95%CI: 0,89; 1,98), jak i porównanie DUR+OLA+CP vs CP, OR=1,44 (95%CI: 0,95; 2,18).

- **Czas do uzyskania odpowiedzi i czas jej trwania**

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w analizowanych grupach, niezależnie od rozpatrywanej populacji i jego mediana wynosiła 2,1 miesiąca.

Wśród pacjentek z populacji dMMR w grupie otrzymującej zalecany w tej podgrupie schemat DUR+CP mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej (CP) wynosiła 10,5 (IQR: 4,5; NO) miesięcy. Szacowana 18-miesięczna częstość utrzymania odpowiedzi na leczenie (przeżycie bez utraty odpowiedzi) wynosiła 75,2% w grupie DUR+CP, natomiast w grupie kontrolnej była wyraźnie niższa wynosząc 48,2%. W przypadku szacowanej 24-miesięcznej częstości utrzymania odpowiedzi na leczenie, wartości te wyniosły odpowiednio 60,2% vs 48,2%.

Z kolei, u pacjentek z populacji pMMR, otrzymujących zalecanych dla nich schemat DUR+OLA+CP, mediana czasu trwania odpowiedzi została osiągnięta i wynosiła 18,7 (IQR: 8,0; NO) miesięcy i była dłuższa niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, która wynosiła 7,6 (IQR: 5,1; 13,1) miesięcy. Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi w grupie pacjentek z pMMR otrzymujących schemat DUR+OLA+CP wyniosło 50,0%, w porównaniu do 12,1% w grupie kontrolnej; wartości te dla oceny 24-miesięcznego przeżycia bez utraty odpowiedzi wyniosły odpowiednio 37,8% oraz 12,1%.

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 i QLQ-EN24. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z ww. kwestionariuszy. Szczegółowe wyniki zamieszczono w rozdziale 5.5 AK wnioskodawcy.

- **PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTARLIMABEM I PEMBROLIZUMABEM**

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przeprowadzenie porównań z dostarlimabem i pembrolizumabem. W porównaniu z dostarlimabem komparator stanowił dostarlimab [DOR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (w populacji pacjentek z dMMR/MSIH), natomiast w porównaniu z pembrolizumabem komparator stanowił pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumab w monoterapii.

Ogółem, w ramach przeprowadzonych analiz, odnotowano istotny statystycznie efekt PFS po zastosowaniu schematów z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii, zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupach dMMR/pMMR. W porównaniu z komparatorami (dostarlimabem oraz pembrolizumabem), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności schematów opartych na durwalumabie. Podobne zależności obserwowano również w ocenie przeżycia całkowitego, gdzie również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem zakładanych komparatorów.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono siedem badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

Blank 2024

Jest to doniesienie konferencyjne, prezentujące wyniki dodatkowej, eksploracyjnej analizy PFS w badaniu DUO-E – analizowano wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem BMI (<25 vs ≥25), zastosowania wcześniejszej chemioterapii (tak vs nie), wcześniejszego leczenia chirurgicznego (tak vs nie) oraz wcześniejszej radioterapii (tak vs nie). Przedstawiono dane analizowane w momencie głównej analizy, z odcięciem danych 12 kwietnia 2023 roku. Autorzy doniesienia przedstawili dokładne wyniki dla populacji ITT, a w przypadku uwzględnianych w przedstawionej analizie podgrup dMMR oraz pMMR ograniczono się jedynie do stwierdzenia, że analizy wskazywały spójny efekt: HR<1 dla porównania DUR+CP vs CP (podgrupa dMMR) oraz DUR+OLA+CP (podgrupa pMMR).

Huang 2024

Ogółem, wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na takie same wnioski, co wyniki badania DUO-E, wskazując istotnie lepszy efekt terapii skojarzonych z durwalumabem, wobec samej chemioterapii opartej na platynie. W analizach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami opartymi na durwalumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub pembrolizumabie.

Pepin 2024

Pepin 2024 to doniesienie konferencyjne do badania DUO-E, które zostało zidentyfikowane w ramach przeglądu doniesień konferencyjnych prowadzonego w ramach przedstawionej analizy. Nie zostało uwzględnione w opisie, gdyż prezentowało te same wyniki (oceny bezpieczeństwa), które zostały zawarte w publikacji głównej do badania DUO-E i zostały już opisane w analizie.

Tjokrowidjaja 2024

Tjokrowidjaja 2024 to przegląd systematyczny z metaanalizą, który został opublikowany w grudniu 2024 roku, a więc po dacie przeglądu systematycznego wykonanego w ramach przedstawianej analizy (przegląd wykonano 21 października 2024 roku). Celem przeglądu była ogólna ocena efektywności schematów chemioterapii w leczeniu 1 linii pacjentek z rakiem endometrium, w zależności od statusu MMR (nie oceniano więc porównania schematów leczenia, a jedynie efekty pomiędzy grupami dMMR oraz pMMR). Przejrzano bazy danych Cochrane oraz Medline, uwzględniano badania RCT oceniające chemioterapię w 1 linii leczenia zaawansowanego raka endometrium (badania z inhibitorami PD-1/PDL-1 włączono tylko wtedy, gdy zawierały również ramię, gdzie stosowano tylko chemioterapię opartą na platynie). Autorzy zidentyfikowali i włączyli do obliczeń badanie DUO-E, ale opracowanie nie miało na celu oceny skuteczności/bezpieczeństwa poszczególnych schematów leczenia, więc nie raportowano szczegółowo wyników badania. Ogółem, autorzy stwierdzili, że skuteczność chemioterapii jest podobna w obrębie podgrup dMMR oraz pMMR.

Van Nieuwenhuysen 2024

Jest to doniesienie konferencyjne, prezentujące wyniki dodatkowej, eksploracyjnej analizy PFS w badaniu DUO-E – analizowano wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MSI (niestabilności mikrosatelitarnej: wysoka [high] $\geq 0,0124$, niejasna [equivocal] $>0,0041$ i $<0,0124$ oraz stabilna [stable] $\leq 0,0041$). Przedstawiono dane analizowane w momencie głównej analizy, z odcięciem danych 12 kwietnia 2023 roku. Oprócz statusu MSI, raportowano również wyniki w podgrupie dMMR oraz w połączonej podgrupie dMMR i wysokiej MSI (MSI-H), tzn. pacjentów spełniających jedno lub drugie kryterium, lub oba. Ogółem stwierdzono, że korzystny efekt terapeutyczny terapii DUR+CP vs CP utrzymywał się w analizowanych podgrupach, niezależnie czy rozpatrywano podgrupę dMMR, MSI-H, czy obie te podgrupy łącznie.

Wan 2024

Publikacja Wan 2024 przedstawia przegląd systematyczny z metaanalizą, który oceniał ogólnie skuteczność inhibitorów PD-1/PD-L1 stosowanych w monoterapii – nie uwzględniał więc interwencji, które stanowiły przedmiot oceny przedstawionej analizy, i nie włączono w nim żadnych badań oceniających terapie skojarzone durwalumabu – w tym badania DUO-E.

Zhu 2024

Ogółem, wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na takie same wnioski, co wyniki badania DUO-E, wskazując istotnie lepszy efekt terapii skojarzonych z durwalumabem, wobec samej chemioterapii opartej na platynie. W analizach w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami opartymi na durwalumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub pembrolizumabie. Analiza OS w populacji dMMR wskazywała na możliwość istotnych różnic w porównaniu terapii DUR+CP vs dostarlimab+CP, na korzyść dostarlimabu (HR=2,56 [95%CI: 1,06; 6,21]), podobnie, analiza PFS w populacji pMMR wskazywała na istotny efekt w porównaniu DUR+CP vs pembrolizumab+CP (HR=1,42 [95%CI: 1,01; 1,99]), ale wynik znajdował się blisko granicy istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Porównanie DUR+CP vs CP

Ogółem, wprowadzenie durwalumabu do schematu leczenia nie zwiększało istotnie zdarzeń niepożądanych w większości rozpatrywanych kategorii, w porównaniu z samą chemioterapią – zarówno ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i ryzyko ciężkich AEs czy zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było podobne w obu analizowanych grupach. Ogółem, istotne statystyczne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu durwalumabu odnotowano jedynie w dwóch przypadkach. Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych było około 4-krotnie wyższe w grupie DUR+CP w porównaniu z CP i różnice te były istotne statystycznie: RR=4,14 (95%CI: 2,47; 6,94), $p<0,0001$, NNH=5 (95%CI: 4; 7). Również, w całym okresie obserwacji, obserwowano istotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR=2,81 (95%CI: 1,03; 7,68), $p=0,0438$, NNH=27 (95%CI: 14; 336).

Rozpatrując jedynie fazę leczenia podtrzymującego, obserwowano podobne bezpieczeństwo u pacjentek w ramieniu DUR+CP, co u pacjentek w ramieniu CP. Jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano dla ryzyka wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych, które występowały około 4-krotnie częściej w ramieniu DUR+CP: RR=4,16 (95%CI: 1,76; 9,82), $p=0,0012$, NNH=9 (95%CI: 6; 19).

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

W przypadku porównania ramienia DUR+OLA+CP z CP, obserwowano więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, niż w porównaniu ramienia DUR+CP vs CP. Ogółem częstość zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami, podobnie jak częstość występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych

prowadzących do zgonu. W ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia AEs w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, autoimmunologicznych AEs, oraz ogólnie AEs prowadzących do wstrzymania/opóźnienia leczenia. Prawdopodobnie zdarzenia niepożądane związane z olaparybem prowadziły do tych obserwacji – obserwowano niemal 4-krotne zwiększenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla olaparybu względem leczenia kontrolnego, RR=3,47 (95%CI: 1,16; 10,39), p=0,0261, NNH=24 (95%CI: 14; 130), również częściej obserwowano AEs prowadzące do przerwania olaparybu: RR=4,16 (95%CI: 1,60; 10,86), p=0,0035, NNH=15 (95%CI: 10; 38). Szczególnie duże różnice obserwowano w przypadku zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo – ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było niemal 13-krotnie wyższe w ramieniu DUR+OLA+CP w porównaniu z ramieniem CP, RR=12,89 (95%CI: 5,29; 31,44), p<0,0001, NNH=4 (95%CI: 4; 6).

W fazie leczenia podtrzymującego odnotowano w większości rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych zwiększenie ryzyka ich wystąpienia – jedynie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego znaczenia dla olaparybu, ryzyko zdarzeń prowadzących do przerwania chemioterapii oraz ryzyko zdarzeń prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. W szczególności, w ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano prawie dwukrotne zwiększenie ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych: RR=1,95 (95%CI: 1,18; 3,21), p=0,0092, NNH=10 (95%CI: 6; 33), natomiast największy wzrost ryzyka obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR=13,86 (95%CI: 5,16; 37,28), p<0,0001, NNH=4 (95%CI: 3; 5).

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Porównanie DUR+CP vs CP

Ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w analizowanych grupach, i w większości nie obserwowano różnic w ryzyku ich wystąpienia. Wyjątek stanowiła ocena zakażenia dróg moczowych, w której odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u pacjentów otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do grupy CP: RR=0,66 (95%CI: 0,44; 0,99), p=0,0443, NNT=14 (95%CI: 8; 340).

W fazie podtrzymującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych. Jedynie przypadki bólu stawów występowały znamienne częściej u pacjentek otrzymujących schemat DUR+CP: 1,96 (95%CI: 1,13; 3,42), p=0,0175, NNH=11 (95%CI: 7; 52).

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

W większości ocenianych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia. Wyjątek stanowiły nudności, których ryzyko było istotnie, ponad dwukrotnie zwiększone w grupie DUR+OLA+CP, RR=1,23 (95%CI: 1,02; 1,48), p=0,0286, NNH=10 (95%CI: 6; 86), oraz zdarzenia zmęczenia lub osłabienia, RR=1,22 (95%CI: 1,01; 1,46), p=0,0357, NNH=11 (95%CI: 6; 134).

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obserwowano istotne zwiększenie ryzyka niektórych zdarzeń po zastosowaniu terapii DUR+OLA+CP, w porównaniu z ramieniem CP. Anemia, nudności, zmęczenie lub osłabienie, neutropenia, małopłytkowość, wymioty oraz zmniejszony apetyt występowały istotnie częściej po zastosowaniu durwalumabu z olaparybem, przy czym odnotowano największy wzrost ryzyka wystąpienia neutropenii, RR=4,28 (95%CI: 1,95; 9,39), p=0,0003, NNH=8 (95%CI: 6; 14), a w dalszej kolejności zmniejszonego apetytu, RR=4,11 (95%CI: 1,74; 9,68), NNH=10 (95%CI: 6; 19).

Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3./4. stopniu nasilenia

Porównanie DUR+CP vs CP

W przypadku zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości ich występowania, co wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń o większym nasileniu podczas stosowania ocenianych interwencji.

W fazie leczenia podtrzymującego nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DUR+CP oraz CP w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Wyjątek stanowiła niedokrwistość w ≥ 3 st. nasilenia, w przypadku której obserwowano istotnie zwiększone ryzyko jej wystąpienia w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu z kontrolą: RR=1,63 (95%CI: 1,11; 2,40), p=0,0128, NNH=11 (95%CI: 7; 48).

Po zawężeniu obserwacji do fazy leczenia podtrzymującego, obserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia neutropenii w ≥ 3 st. nasilenia w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu z grupą CP: RR=10,56 (95%CI: 1,39;

80,38), $p=0,0228$, NNH=18 (95%CI: 11; 49). Dodatkowo, również ryzyko wystąpienia niedokrwistości w ≥ 3 st. nasilenia było istotnie zwiększone wśród pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP względem grupy CP, RR=31,69 (95%CI: 4,39; 228,64), $p=0,0006$, NNH=6 (95%CI: 5; 8).

Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem

Porównanie DUR+CP vs CP

Opisywane zdarzenia (MDS/AML, Nowe pierwotne nowotwory i zapalenie płuc) nie były częste ($<2\%$) w żadnej z rozpatrywanych grup i nie stwierdzono, by ryzyko ich wystąpienia różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

W fazie leczenia podtrzymującego nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia opisywanych zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia występowały z częstotliwością poniżej 2% w każdej z grup.

Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

W całym okresie obserwacji odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wśród pacjentek otrzymujących DUR+OLA+CP, w porównaniu z chorymi z grupy CP: RR=12,05 (95%CI: 1,58; 91,94), $p=0,0164$, NNH=22 (95%CI: 14; 58).

W analizie obejmującej fazę leczenia podtrzymującego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu dla olaparybu.

• PORÓWNANIE POŚREDNIE Z DOSTARLIMABEM I PEMBROLIZUMABEM

W porównaniu z dostarlimabem komparator stanowił dostarlimab [DOR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (w populacji pacjentek z dMMR/MSIH), natomiast w porównaniu z pembrolizumabem komparator stanowił pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumab w monoterapii.

Dodatkowo, przeprowadzono również porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa stosowania analizowanych schematów leczenia, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (SAEs), oraz ryzyka zakończenia leczenia w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W ramach porównania pośredniego obserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania schematów z durwalumabem – w przypadku schematu DUR+CP, ryzyko było istotnie mniejsze w porównaniu z większością rozpatrywanych komparatorów (z wyjątkiem schematu CP, względem którego nie odnotowano istotnych różnic), natomiast schemat DUR+OLA+CP generalnie niósł podobne ryzyko opisywanych zdarzeń co pozostałe komparatory, z wyjątkiem porównania z DOS+NIR+CP, gdzie ryzyko było istotnie zmniejszone. W przypadku pozostałych rozpatrywanych zdarzeń (SAEs, ryzyko zakończenia leczenia), oba schematy charakteryzowało podobne ryzyko ich wystąpienia w porównaniu z większością komparatorów – jedynie względem schematu DOS+NIR+CP w obu przypadkach obserwowano istotne zmniejszenia ryzyka wystąpienia SAEs oraz ryzyka zakończenia leczenia w wyniku AEs.

Biorąc pod uwagę dane z badania DUO-E, schemat LYNPARZA + IMFINZI jest ogólnie dobrze tolerowany (profil bezpieczeństwa był ogólnie zgodny ze znanymi profilami poszczególnych leków) i przynosi większe korzyści w porównaniu z samą CP i IO + CP (immunoterapią + chemioterapią) u pacjentek z pMMR, których potrzeby są w największym stopniu niezaspokojone. Choroba tej grupy pacjentek ma charakter heterogenny i jest trudna do leczenia, a dodanie inhibitora PARP może uzupełnić efekty IO + CP poprzez wzmocnienie odporności przeciwnowotworowej i potencjalnie trwalsze korzyści w porównaniu z IO + CP.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności:

- produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia systemowego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (EC), po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym **w monoterapii** u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem;
- produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia systemowego pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, po której – u pacjentek, u których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym **w skojarzeniu z produktem leczniczym Lynparza (olaparyb)** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (bez MSI-H).

Identyfikacja statusu wymagana jest przed włączeniem leczenia podtrzymującego. W przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia terapią skojarzoną także pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.

Równocześnie wnioskodawca wskazał, iż analiza obejmuje chorych na zaawansowanego EC niezależnie od statusu molekularnego guza a wyniki w raporcie przedstawiono łącznie dla całego zakresu wnioskowanych wskazań (tj. populacji dMMR i pMMR łącznie). Przedstawiono metodykę ważenia efektów zdrowotnych, kosztów w celu oszacowania współczynnika ICUR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto chemioterapię złożoną z karboplatyny i paklitakselu.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane (DUO-E), w którym wykazano wyższą skuteczność produktów względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku.

Należy dodatkowo zwrócić uwagę, iż aktualnie (29.05.2025 r.) w programie lekowym w populacji dMMR dostępna jest terapia dostarlimabem w skojarzeniu z CHT a następnie monoterapii. Technologia nie była refundowana w momencie złożenia wniosku, stąd przyjęty komparator (CHT) jest właściwy. Równocześnie Agencja proceduje wniosek dot. pembrolizumabu w zbliżonej populacji chorych¹².

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanych interwencji RSS w postaci:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS: 354 027 zł/QALY.
- z RSS: [redacted] zł/QALY.

Oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy (z RSS):

- Imfinzi 120 mg: [redacted] zł
- Imfinzi 500 mg: [redacted] zł
- Lynparza 56 x 100/150 mg: [redacted] zł.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest licznymi założeniami i ograniczeniami, w szczególności:

- prezentacją skumulowanych wyników dla populacji dMMR i pMMR pomimo różnej skuteczności przedstawionej w badaniu DUO-E w tych populacjach (zasadniczo różnych technologii stosowanych we wskazanych populacjach, przyjętej parametryzacji osobno dla populacji dMMR i pMMR w zakresie OS, PFS, TTD)
- zastosowanych parametrów użyteczności stanów zdrowia;
- wątpliwościami dot. walidacji modelu elektronicznego;
- niespójności w zakresie przyjętych założeń, np. w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, brak monitorowania terapii II linii w ramach programu lekowego;
- uwzględnienie terapii II linii, co w populacji dMMR istotnie zwiększa koszty ramienia CHT.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dot. efektów klinicznych obserwowanych w poszczególnych populacjach. W kontekście efektywności kosztowej wnioski są rozbieżne, jednak należy wskazać na różne dane wejściowe (w szczególności źródła informacji o cenie ocenianych leków).

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono stratyfikowane wyniki analizy ekonomicznej:

- dla populacji dMMR:
 - ICUR z RSS: [redacted] zł/QALY
 - cena progowa:

¹² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8921-32-2025-zlc> [dostęp: 29.05.2025 r.]

- Imfinzi 120 mg: [redacted] zł
- Imfinzi 500 mg: [redacted] zł
- dla populacji pMMR:
 - ICUR z RSS: [redacted] zł/QALY
 - cena progowa:
 - Imfinzi 120 mg: [redacted] zł
 - Imfinzi 500 mg: [redacted] zł
 - Lynparza 56x100/150mg: [redacted] zł

W ramach uzupełnienia dokumentacji wnioskodawca przedstawił dodatkowe zestawienie kosztu stosowania wnioskowanych technologii w porównaniu z dostarlimabem i pembrolizumabem. W ocenie analityków Agencji przedstawione oszacowania nie są informatywne, tj. wyłączone przedstawienie kosztów substancji czynnych i kosztów podania, w kontekście pierwotnych założeń (np. leczenie kolejnej linii, braku uwzględnienia przerywania terapii) zaprezentowanej równocześnie metaanalizy sieciowej oraz dostępnych publikacji dot. o ceny efektywności schematów terapeutycznych stosowanych w zaawansowanym EC, bez oceny rozrzutu wyników, oceny konwergencji i uwzględnienia innych czynników (np. śmiertelności, realnych kosztów komparatorów) nie pozwala na wnioskowanie o poprawności oszacowanych cen.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją durwalumabu i olaparybu w wariantcie uwzględniającym RSS, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o [redacted] (rok 1) oraz [redacted] (rok 2).

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją durwalumabu i olaparybu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o **41,8 mln zł** (rok 1) i o **116,0 mln zł** (rok 2).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do zapisów programu lekowego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla populacji dMMR/MSI-H odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne: CDA AMC 2025a (pozytywna warunkowo), HAS 2025a, PBAC 2024 oraz projekt rekomendacji pozytywnej NICE 2025.

Dla populacji pMMR/MSS odnaleziono jedną rekomendację pozytywną HAS 2025b i projekt rekomendacji negatywnej NICE 2025 (w PBAC odroczono ocenę, a w Kanadzie wniosek wycofano, CDA AMC 2025b).

Ponadto odnaleziono dwie odmowy HAS z 2024 roku na wydanie zezwolenia na wczesny dostęp.

W dokumentach G-Ba w grupie pacjentów pMMR leczonej durwalumabem z olaparybem stwierdzono istnienie znacznej dodatkowej korzyści u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą i brak dodatkowej korzyści u pacjentów z chorobą nawrotową (G-Ba 2025b). W grupie pacjentów dMMR leczonych durwalumabem stwierdzono brak udowodnienia dodatkowej korzyści, ze względu na brak porównania z odpowiednim komparatorem (G-Ba 2025a).

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 86. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia: a. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit c Rozporządzenia) b. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit f Rozporządzenia) Nie uwzględniono m. in. punktu końcowego DoR (czas trwania odpowiedzi) wskazanego w protokole badania wśród drugorzędowych punktów końcowych. c. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit g Rozporządzenia)	NIE	Nie uzupełniono wskaźników drop-out
Analiza nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) i w konsekwencji odpowiednich oszacowań wymaganych w Rozporządzeniu. W ramach oszacowań przedstawiono skumulowane wyniki dla populacji dMMR i pMMR, w których stosowano różne technologie – odpowiednio platinopochodną chemioterapię (CHT) + durwalumab oraz CHT + durwalumab + olaparyb, przyjmując strukturę udziałów na podstawie oszacowań własnych wnioskodawcy. (...) W związku z powyższym jedyną akceptowalną metodą przeprowadzenia analizy ekonomicznej jest stratyfikacja obliczeń względem populacji chorych ze stwierdzonym statusem dMMR i osobno przedstawione obliczenia dla pMMR.	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dla wydzielonych populacji.
Analiza nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia); Analiza nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia); Analiza nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia); Analiza nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia)	NIE	Nie przeprowadzono analizy wrażliwości uwzględniającej status molekularny guza, np. alternatywne odsetki pacjentów z dMMR/pMMR.
Dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji. (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia)	NIE	Wnioskodawca zaktualizował linki do większości publikacji. Dla 2 publikacji: Baurian 2024 i Chon 2024 pliki nie są już dostępne online. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia, wskazał, że pliki pdf udostępnił Agencji, ale do dni 29.05.2025 r. nie przekazano ich Agencji.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Blank 2024 Blank, SV, M McCollum, C Anderson, K Pennington, E Salinas, DL Richardson, BM Slomovitz, i in. „Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib as a first-line treatment for endometrial cancer (EC): progression-free survival (PFS) by clinical factors in DUO-E” 35 (2024): S557. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.794>.
- Gouveia 2025 Gouveia M.C., Bonadio R.C., Neto F.L., Trento M.M.S., Cunha M.T., i Scaranti M. „PD-1 or PD-L1 inhibitors in addition to first-line chemotherapy for endometrial cancer: an extracted individual patient data meta-analysis”. *ecancermedicalscience* 19, nr (Gouveia, Scaranti) Hospital Nove de Julho-DASA Oncologia, Sao Paulo, Brazil (Bonadio, Neto, Trento) Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil (Bonadio) Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Sao Paulo, Br (2025): 1884. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2025.1884>.
- Huang 2024 Huang D., Li S., Bai Y., i Wang Y. „Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis”. *BMC Cancer* 24, nr 1 (2024): 1298. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13058-z>
- Meyer 2025 Meyer, LA, SN Westin, M Messing, E Hartenbach, M Carney, W Bradley, U Sobol, i in. „Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed By Durvalumab As First-Line Treatment For Endometrial Cancer: patient-Reported Outcomes In The DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Intent-To-Treat And Mismatch Repair Deficient Populations” 35, nr 2 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101701>.
- Pepin 2024 Pepin, JT, HS Chon, MJ Sundborg, MA Gold, B-G Kim, SV Blank, J-H Liu, i in. „Safety and tolerability of durvalumab + carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab ± olaparib in patients with newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial” 42, nr 16 (2024). <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02736213/full>.
- Ren 2025 Ren J., Wang J., Wang Y., Yang D., Sheng J., Zhu S., Liu Y., Li X., Liu W., i Zhang B. „Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials”. *Frontiers in Immunology* 16, nr (Ren, Wang, Wang, Yang, Sheng, Zhu, Liu, Li, Liu) Department of Medicine and Health, Dezhou University, Dezhou, China (Zhang) Department of General Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, China (2025): 1521362. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1521362>.
- She 2024 She J., Chen Y., Liang C., Chu T., Yu J., i Wang P. „Evaluating the synergistic impact of PD-1/PD-L1 blockade and platinum-based chemotherapy in modulating the tumor microenvironment for enhanced T cell-mediated immune responses in advanced endometrial cancer: a meta-analysis”. *European Journal of Gynaecological Oncology* 45, nr 6 (2024): 5EP – 16. <https://doi.org/10.22514/ejgo.2024.112>.
- Tjokrowidjaja 2024 Tjokrowidjaja A., Kok P.-S., Antill Y.C., Scott C.L., Mileskin L.R., Friedlander M.L., i Lee C.K. „Impact of chemotherapy on patients with mismatch repair deficient advanced endometrial carcinomas-a meta-analysis”. *JNCI Cancer Spectrum* 8, nr 6 (2024): pkae101. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkae101>.
- Van Nieuwenhuysen 2024 Van Nieuwenhuysen, E, K Moore, T Tillmanns, C Haygood, S Chambers, A Priebe, Y Kim, i in. „Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with/without olaparib for endometrial cancer: mismatch repair deficient and/or microsatellite instability-high subpopulation efficacy analyses from the DUO-E trial” 34 (2024): A2-A3. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-IGCS.4>.
- Van Nieuwenhuysen 2025 Van Nieuwenhuysen, E, L Meyer, J Lucci, T Berman, T Woliver, ME Gordinier, J Burke, i in. „Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed By Durvalumab Plus Olaparib As First-Line Treatment For Endometrial Cancer: patient-Reported Outcomes In The DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Intent-To-Treat And Mismatch Repair Proficient Populations” 35, nr 2 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101702>.
- Wan 2024 Wan X., Huang J., Huang L., Wang Y., Fu Y., Jin X., Huang Z., i Xiong J. „Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors monotherapy in patients with endometrial cancer”. *Discover Oncology* 15, nr 1 (2024): 168. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01033-w>.
- Westin 2025 Westin S.N., Moore K., Chon H.S., Pepin J.T., Salinas E.A., Starks D., Disilvestro P.A., i in. „Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed By Durvalumab With/Without Olaparib In Endometrial Cancer: Exploratory Analyses Of Histology, Biomarker Heterogeneity And Efficacy In The DUO-E Mismatch Repair Proficient Subpopulation”. *International Journal of Gynecological Cancer* 35, nr 2 Supplement 1 (2025): 101703. <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101703>.
- Zhu 2024 Zhu Y., Liu K., i Zhu H. „Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis”. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 34, nr 10 (2024): 1570EP – 1579. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-005296>.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2025 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/durvalumab-imfinzi6/> (data dostępu: 26.05.2025)
- CDA AMC 2025a dMMR <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-carboplatin-paclitaxel> (data dostępu: 26.05.2025)
- CDA AMC 2025b pMMR <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-olaparib-carboplatin-paclitaxel> (data dostępu: 26.05.2025)

G-Ba 2025a dMMR	https://www.g-ba.de/beschluesse/7069/ (data dostępu: 26.05.2025)
G-Ba 2025b pMMR	Durwalumab – https://www.g-ba.de/beschluesse/7073/ (data dostępu: 26.05.2025) Olaparyb - https://www.g-ba.de/beschluesse/7075/ (data dostępu: 26.05.2025)
HAS 2024a	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3519904/fr/imfinzi-durvalumab-et-lymparza-olaparib-en-association-cancer-de-l-endometre (data dostępu: 26.05.2025)
HAS 2024b	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3576306/fr/imfinzi-durvalumab-et-lymparza-olaparib-en-association-cancer-de-l-endometre (data dostępu: 26.05.2025)
HAS 2025a dMMR	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590636/fr/imfinzi-durvalumab-cancer-de-l-endometre (data dostępu: 26.05.2025)
HAS 2025b pMMR	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590639/fr/imfinzi-lymparza-durvalumab/olaparib-cancer-de-l-endometre (data dostępu: 26.05.2025)
NCCN 2025	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473
NCI 2025	https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq#top
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11340 (data dostępu: 26.05.2025)
PBAC 2024	https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1235.html (data dostępu: 26.05.2025)
SMC 2025	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2797/ (data dostępu: 26.05.2025)

Pozostałe publikacje

Allen 2024	Kathryn Allen, Kari Hacker, Sarah Lee, Bhavana Pothuri.. 1206. HER2 status, MMR, and p53 expression among endometrial cancer patients. Gynecologic Oncology, Volume 190, S179 - S180, doi:10.1016/j.ygyno.2024.07.264 https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(24)00619-X/abstract
ChPL Imfinzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi (20.02.2025) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi
ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (18.12.2024) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lymparza
GLOBOCAN	https://gco.iarc.fr/en (data dostępu: 26.05.2025)
GOG0209	Miller DS., Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/ GOG0209. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(33):3841-50
Golicki 2019	Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics (2019) 37:1165–1176
KRN 2025	https://onkologia.org.pl/pl/raporty (dostęp: 28.05.2025)
PTGO 2023	https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-raka-endometrium-2023
RUBY	Mirza MR, Chase DM, Slomovits BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. The New England Journal of Medicine. 2023;388(23):2145-58
SITC 2023	https://www.sitcancer.org/publications/cpg/gynecologic-cancer-guideline (ostatnia aktualizacja 25.05.2024) (data dostępu: 20.05.2025)

13. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 87. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 14.05.2025

#	Kwerenda	Wynik
#20	Search: #15 or #17 Filters: English, Polish	12
#19	Search: #15 or #17 Filters: English	12
#18	Search: #15 or #17	12
#17	Search: #10 and #16	12
#16	Search: trial[Title/Abstract] OR study[Title/Abstract] OR systematic[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract]	11 981 546
#15	Search: #5 and #8 and #9 Filters: Adaptive Clinical Trial, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	5
#14	Search: #5 and #8 and #9 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	5
#13	Search: #5 and #8 and #9 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial	5
#12	Search: #5 and #8 and #9 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis	5
#11	Search: #5 and #8 and #9 Filters: Clinical Trial	3
#10	Search: #5 and #8 and #9	17
#9	Search: mismatch repair proficient or pMMR or mismatch repair deficient or dMMR or microsatellite instability high or MSI-H	12 925
#8	Search: #6 or #7	96 308
#7	Search: "Endometrial Neoplasms"[Mesh]	28 233
#6	Search: endometrial[Title/Abstract] OR endometrium[Title/Abstract]	92 695
#5	Search: #3 or #4	2 290
#4	Search: durvalumab[Title/Abstract]	2 191
#3	Search: "durvalumab" [Supplementary Concept]	872

Tabela 88. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (Ovid), data wyszukiwania: 14.05.2025

#	Kwerenda	Wynik
1	durvalumab.ab,kf,kw,ti.	5 470
2	exp durvalumab/	14 111
3	1 or 2	14 485
4	(endometrial or endometrium).ab,kf,kw,ti.	115 671
5	exp endometrium cancer/	67 461
6	4 or 5	133 005
7	(mismatch repair proficient or pMMR or mismatch repair deficient or dMMR or microsatellite instability high or MSI-H).af.	9 541
8	3 and 6 and 7	77
9	(trial or study or systematic or metaanalysis or meta-analysis).ab,kf,kw,ti.	14 245 006
10	8 and 9	52
11	limit 8 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	26
12	limit 8 to (meta analysis or "systematic review")	14
13	10 or 11 or 12	56
14	limit 13 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review" or "review"))	56

Tabela 89. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane, data wyszukiwania: 14.05.2025

#	Kwerenda	Wynik
#1	(durvalumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 450
#2	(endometrial OR endometrium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 354
#3	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1 240
#4	#2 or #3	10 419
#5	(mismatch repair proficient or pMMR or mismatch repair deficient or dMMR or microsatellite instability high or MSI-H) (Word variations have been searched)	877
#6	#1 and #4 and #5	22

Załącznik 2. Wykaz analiz wnioskodawcy

- Analiza problemu decyzyjnego. IMFINZI (durvalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza kliniczna. IMFINZI (durvalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza ekonomiczna. IMFINZI (durvalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Analiza wpływu na budżet płatnika. IMFINZI (durvalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wersja 1.0, Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA IMFINZI (durvalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 28.05.2025 r.

Załącznik 3. Uzgodniony projekt programu lekowego

B.148. + durwalumab +/- olaparyb

LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium: I. w I linii leczenia systemowego: 1) durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem w zależności od statusu molekularnego guza; II. w kolejnej linii leczenia systemowego: 1) dostarlimab w monoterapii; 2) pembrolizumab w monoterapii. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) wiek 18 lat i powyżej; 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) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;	1. Dawkowanie 1.1. Durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem Zalecana dawka wynosi 1120 mg durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (w dawce 175 mg/m² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 4-6 cyklach. Przerwa między cyklem 6 a cyklem 7 wynosi 3 tygodnie i od 7 cyklu durwalumab podawany jest w dawce 1500 mg co 4 tygodnie. Maksymalna całkowita dawka dobową olaparybu w skojarzeniu z durwalumabem wynosi 600 mg. Leczenie należy rozpocząć co najmniej 3 tygodnie do maksymalnie 9 tygodni po dniu ostatniego wlewu chemioterapii. Nie zaleca się zmniejszania dawki. 1.2. 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). 1.3. Pembrolizumab w monoterapii Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Nie dopuszcza się możliwości zamiany leków. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku	1. Badania przy kwalifikacji 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 ciążowy (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) EKG; 12) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa 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) EKG;

10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu w zależności od statusu molekularnego guza 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze): a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową: – w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, – w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem (identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego): a) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitowej (ang. microsatellite instability high, MSI-H) - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem. albo b) brak zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitowej (ang. microsatellite stable; bez MSI-H) - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.	zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	10) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania laboratoryjne wykonuje się: <u>w przypadku I linii leczenia systemowego:</u> Durwalumab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem durwalumabu z chemioterapią) a następnie co 3 miesiące. Olaparyb – co 1 miesiąc (nie dotyczy pkt. 6,7,8). <u>w przypadku kolejnej linii leczenia systemowego:</u> Dostarlimab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu w monoterapii) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. Pembrolizumab – co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. 2.2. Monitorowanie skuteczności 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; 2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 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; 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.
---	---	---

1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem albo pembrolizumabem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium $\geq$IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. 3) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo pembrolizumab 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.		
---	--	--