

Rekomendacja nr 73/2025 z dnia 10 czerwca 2025 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu
z chemioterapią a następnie w monoterapii lub z chemioterapią a następnie
z lekiem Lynparza (olaparyb), w zależności od statusu molekularnego guza
w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium
(ICD-10: C54)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w istniejącej grupie limitowej i z bezpłatnym poziomem odpłatności **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty ocenianej technologii o co najmniej 5%.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) stosowanego w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu podtrzymującym w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy oceny zasadności wprowadzenia do refundacji dodatkowej opcji terapeutycznej w programie B.148 [PL], czyli durwalumabu stosowanego w skojarzeniach: z chemioterapią, a następnie z olaparybem stosowanym w leczeniu podtrzymującym [DUR+CTH+OLA] lub z chemioterapią i następczą monoterapią [DUR+CTH]. W zakresie chemioterapii stosuje się karboplatinę i paklitaksel. Durwalumab jest przeciwciałem ukierunkowanym na zablokowanie interakcji liganda z białkiem programowanej śmierci komórki wzmacniając tym samym działanie układu odpornościowego. Olaparyb jest inhibitorem enzymów naprawiających materiał genetyczny m.in. w komórkach nowotworowych, prowadząc do ich obumierania. Populację docelową stanowią pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w stadium III-IV lub z pierwszym nawrotem niekwalifikującym się radykalnego leczenia lub w przypadku progresji po 6 miesiącach od zakończenia terapii neo/adjuwantowej. Wymaganiem kryterium jest potwierdzenie zaburzeń z zakresu naprawy nukleotydów lub niestabilności mikrosatelitarnej [dMMR/MSI-H] w przypadku DUR+CTH lub braku zaburzeń tych systemów [pMMR] w przypadku DUR+CTH+OLA. Aktualnie wszystkie pacjentki z grupy docelowej mogą skorzystać z chemioterapii, a od stycznia 2025 r. pacjentki dMMR/MSI-H mają dostęp do leczenia dostarlimabem [DOS+CTH]. Dodatkowo wskazuje się refundację zalecanego przez wytyczne trastuzumabu z chemioterapią w subpopulacji pacjentek z HER-2 dodatnim typem raka. Należy wskazać, że prawdopodobnie u 1/3 pacjentek dochodzi do współwystępowania mutacji HER-2 z zaburzeniami dMMR. Równolegle trwa ocena pembrolizumabu stosowanego z chemioterapią [PEM+CTH], w analogicznym zakresie wskazań.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na bezpośrednim porównaniu w RCT względem PLC [CTH]. Przedstawiono również porównania pośrednie z DOS+CTH oraz PEM+CTH. Biorąc pod uwagę dostępne dane w zakresie przeżycia całkowitego i wolnego od progresji można przyjąć, że DUR+CTH+OLA oraz DUR+CTH mogą dostarczać dodatkowych efektów zdrowotnych względem PLC, ale nie względem DOS+CTH, czy PEM+CTH. Jako główne ograniczenie należy wskazać ograniczoną wiarygodność danych z porównań pośrednich.

Analiza użyteczności kosztów wskazuje na efektywność kosztową względem CTH w populacji dMMR/MSI-H oraz brak efektywności kosztowej, kilkukrotnie przekroczony próg opłacalności w populacji pMMR. Oszacowania Agencji wskazują, że DUR+CTH byłby droższą technologią niż aktualnie refundowany DOS+CTH. Należy również mieć na uwadze wskazane ograniczenia metodologiczne przeprowadzonej analizy. Wydatki płatnika publicznego w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji uległyby wzrostowi o [REDACTED] zł.

Rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne, szczególnie w odniesieniu do zasadności finansowania DUR+CTH+OLA. W projekcie dokumentu (NICE 2025) zwrócono uwagę na zastrzeżenia związane ze skutecznością oraz szacunkami efektywności kosztowej. Dla DUR+CTH oceny zagranicznych instytucji są pozytywne, niemniej odnoszą się wyłącznie do porównania z CTH. W opinii niemieckiej instytucji nie udowodniono dodatkowych korzyści w porównaniu z DOS+CTH.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, jednak w szczególności wysokie koszty leczenia, uważa za zasadne finansowanie durwalumabu w populacji dMMR/MSI-H po pogłębieniu instrumentu podziału ryzyka. Jednocześnie, ze względu na znaczące przekroczenie progu opłacalności w populacji pMMR nie rekomenduje objęcia refundacją durwalumabu z olaparybem stosowanym w terapii podtrzymującej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Imfinzi (durwalumab), konc. do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml (GTIN: 05000456031493, cena zbytu netto: [REDACTED] zł) oraz po 2,4 ml (GTIN: 05000456031486; cena zbytu netto: [REDACTED] zł); Lynparza (olaparyb) tabl. powł., 56 tabl., o mocy 100 mg (GTIN: 05000456031325, cena zbytu netto: [REDACTED] zł) oraz o mocy 150 mg (GTIN: 05000456031318, cena zbytu netto: [REDACTED] zł) w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w istniejącej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) w latach 2020-2023 wynosiła między 41-46 tys. Przy czym paklitaksel podawano u ok. 5% pacjentek. Program B.148 został wprowadzony 1 września 2023 r., pierwsze podanie dostarlimabu zostało sprawozdane 22 grudnia 2023 r. Do 14 marca 2025 r. z leczenia w programie skorzystało 162 pacjentki, za łączną kwotę z tytułu finansowania leków na poziomie 18,39 mln zł. W październiku 2024 r. wprowadzono pembrolizumab (14 leczonych pacjentek) na zasadach tożsamyh dla dostarlimabu, czyli późniejszy etap choroby w porównaniu do wnioskowanego. Leczenie pierwszej linii DOS+CTH jest możliwe od kwietnia 2025 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparatorem dla wnioskowanej technologii jest chemioterapia z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu, dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji dMMR/MSI-H. Przy współwystępowaniu mutacji HER-2 alternatywą może być również skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem. Aktualnie w Agencji oceniane jest skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią w analogicznym zakresie wskazań.

Opis wnioskowanego świadczenia

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80. Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektywna blokada tej interakcji wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Olaparyb jest inhibitorem enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Imfinzi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z CTH w pierwszej linii leczenia dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii lub skojarzeniem z olaparybem. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo DUR+CTH oraz DUR+CTH+OLA w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku względem chemioterapii [CTH] w porównaniu bezpośrednim – badanie DUO-E (randomizowane, podwójnie zaślepione). Włączone do analizy RCT zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane. Przeprowadzono również metaanalizę sieciową dla porównania z pełnym zakresem komparatorów (DOS+CTH, PEM+CTH). Ze względu na analizę dwóch różnych technologii stosowanych w odrębnych populacjach w rekomendacji zawarto wyniki metaanalizy sieciowej w podziale na wnioskowane populacje w odniesieniu do twardych punktów końcowych (OS i PFS).

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność

Przeżycie wolne od progresji (PFS) [HR (95% CrI)]:

- populacja dMMR/MSI-H; DUR+CTH:
 - 0,42 (0,22; 0,80) vs CTH; wynik bardziej korzystny, istotny statystycznie;
 - 1,49 (0,64; 3,50) vs DOS+CTH; wynik mniej korzystny, brak istotności statystycznej;
 - 1,39 (0,63; 3,09) vs PEM+CTH; wynik mniej korzystny, brak istotności statystycznej.
- populacja pMMR; DUR+CTH+OLA:
 - 0,57 (0,44; 0,73) vs CTH; wynik bardziej korzystny, istotny statystycznie;
 - 1,05 (0,72; 1,53) vs PEM+CTH; wynik mniej korzystny, brak istotności statystycznej.

Przeżycie całkowite (OS) [HR (95% CrI)]:

- populacja dMMR/MSI-H; DUR+CTH:
 - 0,32 (0,13; 0,79) vs CTH; wynik bardziej korzystny, istotny statystycznie;
 - 1,07 (0,31; 3,63) vs DOS+CTH; wynik mniej korzystny, brak istotności statystycznej.
- populacja pMMR; DUR+CTH+OLA:
 - 0,69 (0,47; 1,00) vs CTH; wynik bardziej korzystny, brak istotności statystycznej.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

Bezpieczeństwo

W zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych dla DUR+CTH, ryzyko było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z większością rozpatrywanych komparatorów (z wyjątkiem CTH - nie odnotowano istotnych różnic). W odniesieniu do porównań DUR+CTH+OLA z komparatorami odnotowano podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń bez istotnych statystycznie różnic.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Imfinzi oraz Lynparza

Zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek oraz niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z durwalumabem po leczeniu DUR+CTH.

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać brak bezpośrednich porównań z aktywnymi komparatorami (DOS+CTH oraz PEM+CTH).
- Brak informacji odnośnie do skuteczności w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Ograniczona wiarygodność przedstawionej metaanalizy sieciowej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (100 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] względem CTH. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, dalszych linii leczenia oraz opieki paliatywnej.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono skumulowany wynik dla ważonej udziałami populacji dMMR i pMMR, ICUR w wariancie z RSS wynosił ICUR [] zł/QALY.

Wyniki analizy podstawowej w podziale na subpopulacje [z RSS]

- populacja dMMR/MSI-H; DUR+CTH:
wykazana efektywność kosztowa; +5,07 QALY; ICUR [] zł/QALY; 88% prawd. w AW¹;
- populacja pMMR; DUR+CTH+OLA:
brak efektywności kosztowej; +0,64 QALY; ICUR [] zł/QALY; 0% prawd. w AW.

Oszacowania Agencji

Roczny koszt stosowania DUR+CTH, z uwzględnieniem RSS dla komparatorów, jest wyższy w porównaniu z refundowanym DOS+CTH (o ok. []%) oraz niższy w porównaniu z procedowanym PEM+CTH (o ok. []%) w populacji pacjentek dMMR/MSI-H. Wykazano również, że stosowanie DUR+CTH+OLA względem PEM+CTH jest droższe o ok. []% w populacji pacjentek pMMR.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

- Analiza podstawowa wnioskodawcy zakładała wyłącznie skumulowany wynik, w związku z czym za wiodący uznano przeprowadzone obliczenia w modelu wnioskodawcy dla poszczególnych subpopulacji.
- W modelu dochodzi do ograniczenia kosztów stosowania leków względem uzyskanych i utrzymujących się efektów klinicznych.

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

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

¹ probabilistyczna analiza wrażliwości

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w zależności od typu molekularnego guza:

- w populacji dMMR/MSI-H; DUR+CTH na:
 - (MIN: ; MAX:) pacjentów w I roku,
 - (MIN: ; MAX:) pacjentów w II roku.
- w populacji pMMR; DUR+CTH+OLA:
 - (MIN: ; MAX:) pacjentów w I roku,
 - (MIN: ; MAX:) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z RSS wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanych technologii może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika:

- w populacji dMMR/MSI-H:
 - o mln zł w I roku;
 - o mln zł w II roku;
- w populacji pMMR:
 - o mln zł w I roku;
 - o mln zł w II roku.

Koszty durwalumabu wyniosą mln zł, koszt olaparybu oszacowano na mln zł odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy wrażliwości nie miały istotnego wpływu na wyniki. Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące rozpowszechnienia testowania w kierunku MMR w populacji docelowej.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Analiza wnioskodawcy nie zakładała przeprowadzenia oszacowania zmiany udziałów względem refundowanego od 2025 roku dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią. Uwzględnienie tej opcji mogłoby w znaczący sposób wpłynąć na wyniki inkrementalne.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zakłada . Warto zwrócić uwagę, że w innych aktualnie funkcjonujących decyzjach wnioskowane produkty mają zawarte .

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Najnowsze wytyczne NCCN 2025 wskazują, że preferowanymi schematami w I linii leczenia są skojarzenia PEM/DOS/DUR/TRAS z CTH oraz CTH. W odniesieniu do terapii DUR+CTH wytyczne uwzględniają tylko pacjentki z rakiem dMMR. Po wcześniejszej CTH u pacjentek pMMR zalecane jest stosowanie PEM z lenwatynibem. W drugich z przedstawionych wytycznych formułowano ogólne zalecenia dotyczące zastosowania terapii biologicznych, wskazano również wyniki badań, w tym dotyczące ocenianej technologii.

Odnaleziono sześć dokumentów zagranicznych agencji HTA dotyczących zasadności finansowania durwalumabu. Odnosząc się do populacji dMMR/MSI-H trzy rekomendacje miały kierunek pozytywny.

W dokumencie kanadyjskiej instytucji wskazano konieczność zapewnienia co najwyżej równego kosztu leczenia DUR+CTH względem DOS+CTH. Ocena francuskiej instytucji wskazuje na niewielki dodatkowy efekt zdrowotny względem dostępnych opcji, przez wzgląd na niepewności w zakresie skuteczności klinicznej – brak analiz w subpopulacjach, brak możliwości wnioskowania o poprawie jakości życia. Projekt rozstrzygnięcia NICE wskazuje na ograniczone wnioskowanie dotyczące długoterminowych korzyści (badanie jest w toku), niemniej szacunki ekonomiczne wskazują na zakres opłacalności kosztowej. W zakresie ocen dotyczących populacji pMMR odnaleziono jedno rozstrzygnięcie pozytywne oraz jeden projekt rozstrzygnięcia negatywnego. Pozytywne stanowisko zostało wydane przez francuską instytucję, w którym podobnie jak dla populacji dMMR korzyść dla systemu oceniono jako niewielką. Dodatkowo zwrócono uwagę na brak wysokiej wiarygodności danych porównawczych uzasadniających efekt terapeutyczny dodanego w schemacie leczenia podtrzymującego olaparybu oraz fakt częstszych zdarzeń niepożądanych. Projekt negatywnego rozstrzygnięcia NICE obejmuje poza ograniczeniami wskazanymi w populacji dMMR informację, że szacunki efektywności kosztowej są znacznie powyżej akceptowalnego zakresu.

Wnioskowana technologia DUR+CTH w populacji dMMR jest finansowana w powszechnej refundacji w 4 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA, dodatkowo w Grecji jest zgoda na indywidualną refundację. Dla technologii DUR+CTH+OLA nie zadeklarowano żadnego kraju UE i EFTA z powszechnym dostępem do refundacji, w Grecji funkcjonuje dostęp w drodze indywidualnych zgód.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2025 z dnia 9 czerwca 2025 roku w sprawie oceny leku Imfinzi (durvalumabum) w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2025 z dnia 9 czerwca 2025 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.
3. Raport nr OT.423.1.17.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leków: Imfinzi (durwalumab); Lynparza (olaparyb) w programie lekowym: B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”; Analiza weryfikacyjna; Data ukończenia: 29 maja 2025 r.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.3971.2024.16.MKO, PLR.4500.3972.2024.17.MKO, PLR.4500.3974.2024.18.MKO, PLR.4500.3973.2024.16.MKO) w sprawie oceny leków: 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; w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisk Rady Przejrzystości.