

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W SKOJARZENIU Z KARBOPLATYNĄ I PAKLITAKSELEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM Z PMMR/MSS

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt w wersji 1.0 zakończono 18.07.2025.

W dniu 15.12.2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTOW.423.2.1.2025.10.JSa.PP dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0).

Kierownik projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Stan aktualny.....	9
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	14
1.4. Założenia analizy.....	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	18
2.2. Forma analizy	19
2.3. Perspektywa analizy	19
2.4. Horyzont czasowy	19
2.5. Populacja docelowa.....	20
2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej	39
2.7. Koszty.....	43
2.8. Obliczenia.....	46
2.9. Analiza wrażliwości.....	47
3. WYNIKI ANALIZY	49
3.1. Populacja docelowa.....	49
3.2. Scenariusz istniejący	50
3.3. Scenariusz nowy	50
3.4. Wydatki inkrementalne	51
3.5. Podsumowanie	52
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	53
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	53
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	53
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	55
6. OGRANICZENIA	57
7. DYSKUSJA	58
8. BIBLIOGRAFIA	62
9. SPIS ELEMENTÓW.....	64

9.1.	Spis tabel.....	64
9.2.	Spis wykresów.....	66
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	67
ANEKS A.		69
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	69
A.2.	Analiza wrażliwości.....	70
A.3.	Przegląd doniesień naukowych dotyczących epidemiologii raka endometrium	76
		85

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BRCA	Gen podatności na raka piersi (<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>)
CAR	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COVID-19	Koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch Repair Deficient</i>)
DOS	Dostarlimab
DUR	Durwalumab
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch Repair</i>)
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite Instability</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite Instability-High</i>)
MSS	Stabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite stable</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLA	Olaparyb
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PEM	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
pMMR	Brak zaburzeń w systemie genów naprawczych (<i>Proficient Mismatch Repair</i>)
RDI	Względna Intensywność Dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TTD	Czas trwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Jemperli® (dostarlimab) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR, ang. *carboplatin*) i paklitakselem (PAC, ang. *paclitaxel*) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR, ang. *proficient mismatch repair*), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS, ang. *microsatellite stable*), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (CTH, ang. *chemotherapy*).

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 lipca 2026 roku. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Jemperli® będzie on finansowany w ramach programu lekowego (PL) B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” o zapisach zgodnych z uzgodnionym programem lekowym.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego:

- po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub
- z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią (CTH), lub
- po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia CTH,

bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR) oraz ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane statystyczne, odnalezione dane literaturowe oraz wyniki badania ankietowego [REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty DOS), koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty monitorowania po progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki terminalnej.

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów w przypadku finansowania dostarlimabu ze środków publicznych przeprowadzono w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych oraz analizę udziałów immunoterapii oraz terapii celowanych w innych wskazaniach onkologicznych.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prognozowane oszczędności płatnika publicznego związane z finansowaniem dostarlimabu w populacji docelowej, w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka dla preparatu Jemperli®, wyniosą

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania dostarlimabu spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii dostarlimabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Jemperli®.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentek w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Jemperli® (dostarlimab) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR, ang. *carboplatin*) i paklitakselem (PAC, ang. *paclitaxel*) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR, ang. *proficient mismatch repair*), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS, ang. *microsatellite stable*), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (CTH, ang. *chemotherapy*).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. [2] aktualnie w Polsce w leczeniu raka endometrium finansowane ze środków publicznych są:

- chemioterapia (CTH),
- hormonoterapia,
- zabiegi chirurgiczne,
- radioterapia (w tym brachyterapia),
- immunoterapia.

U pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” finansowane są następujące schematy terapeutyczne I linii:

- dostarlimab w skojarzeniu z CAR/PAC a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (dMMR/MSI-H);
- durwalumab w skojarzeniu z CAR/PAC a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii (dMMR/MSI-H) lub w skojarzeniu z olaparybem (pMMR/MSI-H);
- pembrolizumab w skojarzeniu z CAR/PAC a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii (niezależnie od statusu MMR).

Dodatkowo, w ramach katalogu C finansowane są m.in. CAR oraz PAC, które składają się na podstawowy schemat dwulekowej CTH wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej, a także trastuzumab stosowany w leczeniu surowiczego raka endometrium, HER2+ w stopniu zaawansowania klinicznego III lub IV (Tabela 1) [1, 2].

W Polsce w terapii raka endometrium finansowane jest również leczenie operacyjne oraz różne formy radioterapii, jednak w analizowanej populacji docelowej nie stanowią one opcji terapeutycznej [1, 2].

Tabela 1.
Terapie stosowane w leczeniu systemowym raka endometrium wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [1, 2]

	Substancja	Status refundacji	Katalog	Grupa limitowa	Dopłata pacjenta
CTH	Karboplatyna	✓	C.6	1005.0	bezpłatny
	Cisplatyna	✓	C.11	1008.0	bezpłatny
	Dekarbazyna	✓	C.16	1012.0	bezpłatny
	Doksorubicyna	✓	C.20	1014.1	bezpłatny
	Epirubicyna	✓	C.23	1015.0	bezpłatny
	Etopozyd	✓	C.24	1016.0	bezpłatny
	Fluorouracyl	✓	C.26	1018.0	bezpłatny
	Gemcytabina ^b	✓	C.28	1020.0	bezpłatny
	Ifosfamid	✓	C.31	1023.0	bezpłatny
	Paklitaksel	✓	C.47	1032.0	bezpłatny
	Tamoksyfen	✓	C.52	1036.0	bezpłatny
	Winkrystyna	✓	C.61	1041.0	bezpłatny
	Winorelbina	✓	C.63	1042.1 / 1042.2	bezpłatny
	Cyklofosfamid	✓	C.13 / wykaz otwarty	1010.1, 1010.2 / 117.1	bezpłatny / bezpłatny do limitu ^a
Terapia hormonalna	Tamoksyfen	✓	wykaz otwarty	130.0	bezpłatny do limitu ^a
	Goserelina	✓	wykaz otwarty	129.0	ryczałt ^a
	Octan megestrolu	✓	wykaz otwarty	128.0	ryczałt ^a
	Octan medroksyprogesteronu	x	-	-	-
Immunoterapia	Dostarlimab + CTH -> dostarlimab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny

	Substancja	Status refundacji	Katalog	Grupa limitowa	Doплата pacjenta
	Dostarlimab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Pembrolizumab + CTH -> pembrolizumab	dMMR/pMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Pembrolizumab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Durwalumab + CTH -> durwalumab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Durwalumab + CTH -> durwalumab + olaparyb	pMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Bewacizumab	x	-	-	-
Pozostałe	Trastuzumab + CTH	HER2+	C.86c	1082.0	bezpłatny

Refundacja: brak refundacji w leczeniu raka endometrium; dMMR/pMMR/HER2+ - informacja o ograniczeniu refundacji do danego typu molekularnego guza.

a) bezpłatne w populacji pacjentek >65 roku życia.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2025 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy. [REDACTED]

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] (Tabela 2).

Tabela 2.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość		Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 077		Prognoza danych KRN [4] oraz MPZ [5]
Stopień zaawansowania choroby	FIGO I-II	FIGO III-IV	
Rozkład liczby pacjentek pomiędzy poszczególne stopnie zaawansowania nowotworu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentek zdiagnozowanych w danym stopniu zaawansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentek z nawrotem choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium	[REDACTED]		[REDACTED]
Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS	[REDACTED]		[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS	■	■
Odsetek pacjentek z pMMR/MSS	75%	Lorenzi 2020 [6]
Liczba pacjentek z pMMR/MSS	■	■
Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego	■	■
Populacja docelowa	■	■

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2025 roku (Tabela 3). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej analizy spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego wynoszą ■.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2025 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	■

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Od 1 września 2023 r. dostarlimab jest refundowany w Polsce w ramach PL B.148. „*Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)*” w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy niesparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Ponadto od 1 kwietnia 2025 r. dostarlimab jest finansowany w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H w I linii leczenia [2].

Aktualną liczbę pacjentek otrzymujących DOS w programie lekowym B.148 określono na podstawie dostępnych danych NFZ dotyczących realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie IkraPro [7] – w 2024 roku 126 pacjentek było leczonych DOS (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczebność populacji, w której DOS jest obecnie stosowany

Program lekowy	Liczba pacjentek leczonych w ramach programu		
	Rok 2023	Rok 2024	I połowa 2025 r.
B.148	3	126	185

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparat Jemperli® jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego [8].

Liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, określono na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Jemperli® stosowanego w II linii leczenia [9]. Liczebność populacji docelowej w tej analizie w 2025 roku określono na [REDACTED] pacjentek. Należy zauważyć, że przy szacowaniu liczebności populacji docelowej w analizie dla preparatu Jemperli® stosowanego w II linii leczenia [9] wykorzystano jedynie parametry odpowiadające kryteriom zgodnym z kryteriami populacji rejestracyjnej. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej nie uwzględniono bardziej szczegółowych kryteriów programu lekowego ze względu na brak odpowiednich danych oraz oczekiwany niewielki wpływ tych parametrów na finalną liczebność populacji, co jest również podejściem konserwatywnym. W związku z powyższym zasadne jest przyjęcie założenia, że populacja rejestracyjna dostarlimabu stosowanego w II linii jest tożsama z populacją określoną na podstawie analizy wpływu na budżet dla preparatu Jemperli® stosowanego w II linii leczenia lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Liczbę dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego określono na podstawie obliczeń przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy. Zgodnie z rozdz. 1.2.2 liczebność dorosłych pacjentek

z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium w 2025 roku oszacowano na [REDACTED].

Należy oczekiwać, że liczebność populacji obejmującej wszystkie pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, będzie niższa niż suma liczebności powyższych dwóch populacji. Pacjentki, które zastosują dostarlimab w I linii leczenia, nie będą go już mogły stosować w II linii leczenia. Rzeczywista liczba pacjentek stosujących ten lek w II linii leczenia będzie zatem niższa niż [REDACTED], ponieważ została ona wyznaczona w warunkach braku możliwości stosowania dostarlimabu w I linii leczenia (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczebność populacji obejmującej pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja	Liczebność populacji
Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	[REDACTED]
Dorośle pacjentki z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego	[REDACTED]
Liczebność populacji obejmującej pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]

a) Należy oczekiwać, że liczebność populacji obejmującej wszystkie pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, będzie niższa niż suma liczebności powyższych dwóch populacji, ponieważ pacjentki, które zastosują dostarlimab w I linii leczenia, nie będą go już mogły stosować w II linii leczenia.

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [10], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności.

Obecnie dostarlimab jest refundowany w Polsce w ramach PL B.148. „*Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)*”:

- w monoterapii – w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy niesparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem – w populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H w I linii leczenia [2].

Aktualnie refundowane opakowanie tego leku (preparat Jemperli®, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml) ujęte jest w ramach wykazu leków refundowanych w grupie 1280.0, Dostarlimab, i wyznacza limit finansowania w tej grupie na poziomie ceny hurtowej brutto tego opakowania [2].

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym w analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją dostarlimabu w leczeniu pacjentek z populacji docelowej niniejszej analizy finansowanie odbywać się będzie w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1280.0, Dostarlimab. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy dostarlimab, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 lipca 2026 roku rozpocznie się refundacja produktu Jemperli® stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w ramach uzgodnionego programu lekowego (PL) [11] w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS, będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Arkusze kalkulacyjny opracowany na potrzeby obliczeń analizy wpływu na budżet został dołączony do pliku obliczeniowego modelu ekonomicznego.

W ramach BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które zostaną poniesione przez płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej interwencji (scenariusz nowy). Przedstawiono ponadto wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Dodatnie wydatki inkrementalne oznaczają wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika, a ujemne oznaczają oszczędności płatnika publicznego.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:

- po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub
- z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią (CTH), lub

- po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia CTH,

bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR) oraz ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego. Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane statystyczne, dane literaturowe oraz badanie ankietowe [3].

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu I linii raka endometrium z pMMR/MSS w Polsce zgodnie ze stanem aktualnym, a pacjentki będą stosować: durwalumab w skojarzeniu z CAR/PAC (a następnie w terapii podtrzymującej wraz z olaparybem (DUR + OLA + CAR/PAC)) lub pembrolizumab w schemacie złożonym z CAR/PAC (PEM + CAR/PAC). Ze względu na znikomy odsetek pacjentek, które według opinii ekspertów będą stosować leczenie inne niż immunoterapia w przypadku dostępu pacjentek do nowoczesnych terapii, w analizie założono brak stosowania CAR/PAC [3]. W scenariuszu nowym założono, że preparat Jemperli® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem będzie finansowany w populacji docelowej w ramach uzgodnionego PL. Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów w przypadku finansowania dostarlimabu ze środków publicznych przeprowadzono w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych oraz analizę udziałów immunoterapii oraz terapii celowanych w innych wskazaniach onkologicznych (por. rozdz. 2.6).

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej [12] uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty DOS), koszty podania leków, koszty monitorowania do progresji choroby (w tym koszty monitorowania terapii i koszty monitorowania po zakończeniu leczenia), koszty monitorowania po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej (por. rozdz. 2.7).

W analizie przyjęto, że w kolejnych tygodniach roku jednakowe liczby pacjentek populacji docelowej będą rozpoczynać leczenie poszczególnymi schematami terapeutycznymi zgodnie z założonym w danym roku rozpowszechnieniem.

Wydatki poniesione przez płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem średnich kosztów leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC, DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC przypadających na pacjentkę z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [12], przewidywanej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii w scenariuszu istniejącym i nowym.

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	Dane KRN oraz MPZ	[4, 5]
	Rozkład na stadia zaawansowania	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II z nawrotem choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS	[REDACTED]	[REDACTED]
	Odsetek pacjentek z pMMR/MSS	Dane literaturowe (Lorenzi 2020)	[6]
	Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozpowszechnienie	Udziały terapii w scenariuszu istniejącym	[REDACTED] Statystyki NFZ	[REDACTED]
	Udziały terapii w scenariuszu nowym		
Koszty	Dostarlimab	Dane Wnioskodawcy	-
	Koszty leczenia pacjenta w kolejnych tygodniach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC, DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC z podziałem na kategorie kosztowe	Analiza ekonomiczna	[12]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Jemperli® stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS, będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.
2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1. lipca 2026 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie DOS + CAR/PAC oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Cenę preparatu Jemperli® uzyskano od Zamawiającego. Pozostałe średnie koszty w kolejnych 7-dniowych cyklach leczenia w pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia terapii DOS + CAR/PAC DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [12].
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w okresie od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2028 r.:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Jemperli® ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pMMR/MSS;
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Jemperli® ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pMMR/MSS.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

Arkusz kalkulacyjny analizy wpływu na budżet jest dołączony do pliku obliczeniowego modelu ekonomicznego.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku 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 [15], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentek, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (katalog chemioterapii, program lekowy) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentki – koszty leków są w całości refundowane. Zgodnie z wyjaśnieniem przedstawionym w ramach analizy ekonomicznej [12], jedynie leki stosowane w hormonoterapii stosowane w kolejnej linii leczenia i refundowane są na wykazie otwartym, jednakże znajdują się one na liście o bezpłatnej odpłatności dla pacjentów powyżej 65. roku życia, dlatego założono, że całkowity koszt leczenia pokrywa płatnik publiczny. Z tego względu przyjęto, że przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentek.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2028 r., przy założeniu, że preparat Jemperli® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentek z populacji docelowej w ramach PL począwszy od 1 lipca 2026 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [16] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia

nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [10], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego:

- po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV, lub
- niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub
- z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią (CTH), lub
- po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia CTH,

bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR) oraz ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego [11] dla rozważanej populacji docelowej:

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 Leczniczego (ChPL);
9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;

10.zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;

11.wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimabem w monoterapii:

1. potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy rak 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:

- w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej,
- w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej,
- w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowiczych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej,

lub

b. niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV,

lub

c. z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią,

lub

d. po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

2. prawidłowa naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *proficient mismatch repair*, pMMR) oraz stabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite stable*, MSS), potwierdzona za pomocą zwalidowanego testu.

Powyższa definicja populacji stanowi dopełnienie populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii z dMMR/MSI-H, w ramach której DOS+CAR/PAC jest finansowany od 1 kwietnia 2025 roku [2].

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [4],
- Map Potrzeb Zdrowotnych [5, 17],
- danych Narodowego Funduszu Zdrowotnego (NFZ) [13, 18],

- badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania literatury (rozdz. A.3),
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (rozdz. A.4).

2.5.1. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium

Odnaleziono trzy źródła danych dotyczących rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium (ICD-10: C54):

- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [4],
- Map Potrzeb Zdrowotnych [5, 17],
- dane Narodowego Funduszu Zdrowotnego (NFZ) [18].

KRAJOWY REJESTR NOWOTWORÓW

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) określono liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem raka endometrium (ICD-10: C54) w latach 1999-2023 [4]. Z uwagi na sposób prezentowania danych, w obliczeniach, liczbę nowych zachorowań na raka endometrium wśród dorosłych pacjentek określono na podstawie danych dotyczących liczby nowych zachorowań dla pacjentek w wieku 15 lat i powyżej. Przyjęcie takiego ograniczenia wiekowego nie ma istotnego wpływu na wyniki przeprowadzonych oszacowań, biorąc pod uwagę, że według danych KRN rak endometrium wśród osób w wieku 15–19 lat rozpoznano jedynie u 9 pacjentek w całym okresie 1999-2023 [4].

Rok 2020 charakteryzował się spadkiem zapadalności, jednakże najprawdopodobniej wynikało to w dużej mierze z panującej wówczas pandemii COVID-19 – rzadsze korzystanie przez pacjentów z usług medycznych przekładało się na niższą rozpoznawalność nowotworów. W latach 2021-2022 liczba pacjentek z rozpoznaniem ICD-10 C54 ponownie wzrosła, jednak nie powróciła jeszcze do poziomu sprzed pandemii COVID-19. W roku 2023 poziom zachorowań wydaje się powrócić do stanu sprzed 2020 roku. Na podstawie dostępnych danych za lata 1999-2023 dokonano prognozy liniowej liczby nowych pacjentek z rakiem endometrium na lata 2024-2028. Przy szacowaniu prognozy pominięto dane z lat 2020-2022 ze względu na zaniżoną wartość wywołaną najprawdopodobniej pandemią COVID-19 (Wykres 1, Tabela 7).

Wykres 1.
Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi KRN

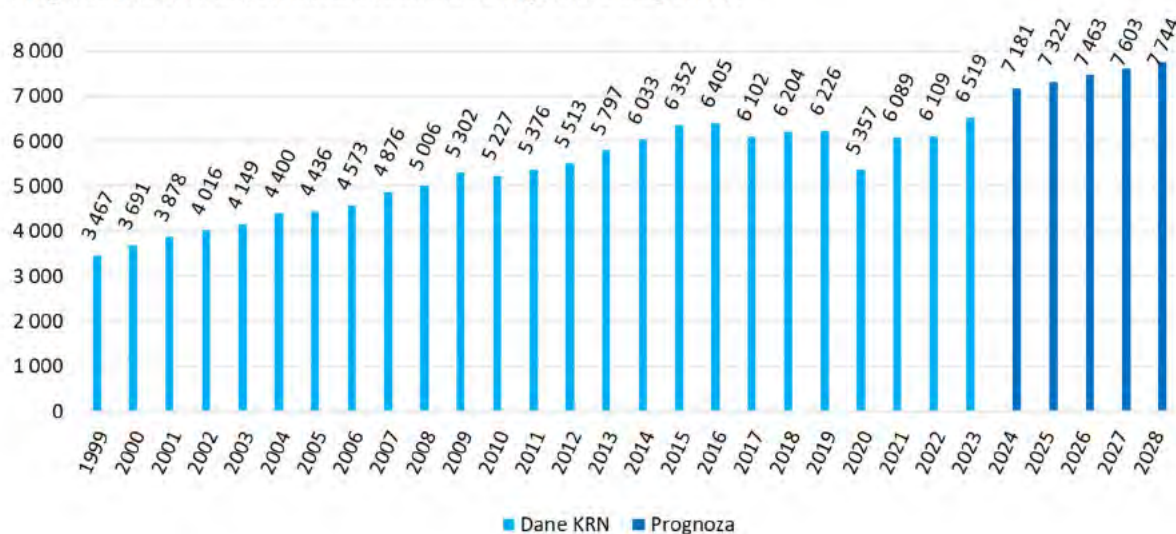


Tabela 7.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych KRN

Rok	2024	2025	2026	2027	2028
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	7 181	7 322	7 463	7 603	7 744

MAPY POTRZEB ZDROWOTNYCH

Dodatkowo przeanalizowano dane odnalezione w publikacji Więckowska 2015 [17]. Opracowanie to miało na celu stworzenie map potrzeb zdrowotnych oraz jak najbardziej precyzyjne określenie zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce, w tym raka endometrium. W dokumencie zaprezentowano dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory z KRN uzupełnione o dane sprawozdawcze NFZ. Z publikacji wynika, że dane raportowane w KRN dotyczące liczby zachorowań na raka endometrium mogą być niekompletne (Tabela 8).

Tabela 8.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [17]

Rok	KRN	MPZ	Kompletność danych z KRN
2010	5 227	6 003	87,1%
2011	5 376	6 321	85,0%
2012	5 513	6 374	86,5%

Z powyższych danych wynika, że średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla raka endometrium wynosi 86,2%.

Odnaleziono również bardziej aktualne dane z interaktywnej aplikacji Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) dostępnej na stronie BASiW [5], które zawierają informacje odnośnie nowych zachorowań na nowotwór złośliwy macicy w latach 1999, 2009 oraz 2019 (Tabela 9).

Tabela 9.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie interaktywnej aplikacji MPZ na stronie BASiW [5] (wiek 15+)

Rok	KRN	MPZ	Kompletność danych z KRN
1999	3 467	4 202	83%
2009	5 302	6 019	88%
2019	6 226	7 610	82%

W dalszej analizie wykorzystano bardziej aktualne dane MPZ ze strony BASiW [5].

Oszacowanie liczby nowych zachorowań na raka endometrium przeprowadzono z uwzględnieniem zarówno danych KRN, jak i MPZ, przy uwzględnieniu następujących założeń:

- dla roku 1999 liczbę nowych zachorowań przyjęto zgodnie z danymi z MPZ,
- dla lat 2000–2009 liczbę nowych zachorowań przyjęto na podstawie danych opublikowanych przez KRN, przy zastosowaniu korekty uwzględniającej, że stopień niedoszacowania danych w bazie KRN jest taki sam, jak w 2009 r. (po porównaniu danych KRN i MPZ kompletność danych KRN określono na 88%),
- dla lat 2010–2023 liczbę nowych zachorowań przyjęto na podstawie danych opublikowanych przez KRN, przy zastosowaniu korekty uwzględniającej, że stopień niedoszacowania danych w bazie KRN jest taki sam, jak w 2019 r. (po porównaniu danych KRN i MPZ kompletność danych KRN określono na 82%),
- w kolejnych latach założono, że liczba nowych zachorowań będzie się zmieniała według trendu liniowego – na potrzeby analizy oszacowano liczbę nowych zachorowań do roku 2028,
- z prognoz wyłączono dane dla lat 2020–2022 – z uwagi na trwającą w tych latach w Polsce pandemię COVID-19 oraz związanym z nią utrudnionym dostępem do świadczeń medycznych wykrywalność nowotworów w tych latach może być zaniżona.

Wyznaczoną na podstawie powyższych założeń liczbę nowych zachorowań na raka endometrium w latach 1999–2023 wraz z prognozą na kolejne lata zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba nowych zachorowań na raka endometrium – wartości oszacowane na podstawie danych KRN i MPZ

Rok	Kobiety
Dane KRN z korektą MPZ	
1999	4 202
2000	4 190

Rok	Kobiety
2001	4 403
2002	4 559
2003	4 710
2004	4 995
2005	5 036
2006	5 192
2007	5 536
2008	5 683
2009	6 019
2010	6 389
2011	6 571
2012	6 738
2013	7 086
2014	7 374
2015	7 764
2016	7 829
2017	7 458
2018	7 583
2019	7 610
2020	6 548
2021	7 442
2022	7 467
2023	7 968
Prognoza liniowa na podstawie danych KR/MPZ 1999-2023, z wyłączeniem 2020-2022	
2024	8 885
2025	9 077
2026	9 269
2027	9 460
2028	9 652

DANE NFZ

Dodatkowo odnaleziono zestawienie danych NFZ dotyczące liczby pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano zareportowanie po raz pierwszy świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) w latach 2015-2024 [18]. Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, dla których w poszczególnych latach 2015-2028 raportowano po raz pierwszy świadczenia z kodem ICD-10 C54 rozpoznania głównego po [18] (Wykres 2). W celu

wyznaczenia prognozy liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2025-2028 dokonano regresji liniowej danych za lata 2017-2019 oraz lata 2023-2024, aby uwzględnić stabilny wzrost zachorowalności obserwowany w tych latach. Nie uwzględniono danych z lat 2020-2022, aby wykluczyć efekt pandemii COVID-19 na trend wzrostu. Prognozowana liczba nowych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2025-2028 wyniosła 9 870, 9 957, 10 044 i 10 131 (Wykres 2, Tabela 11).

Wykres 2.
Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi NFZ

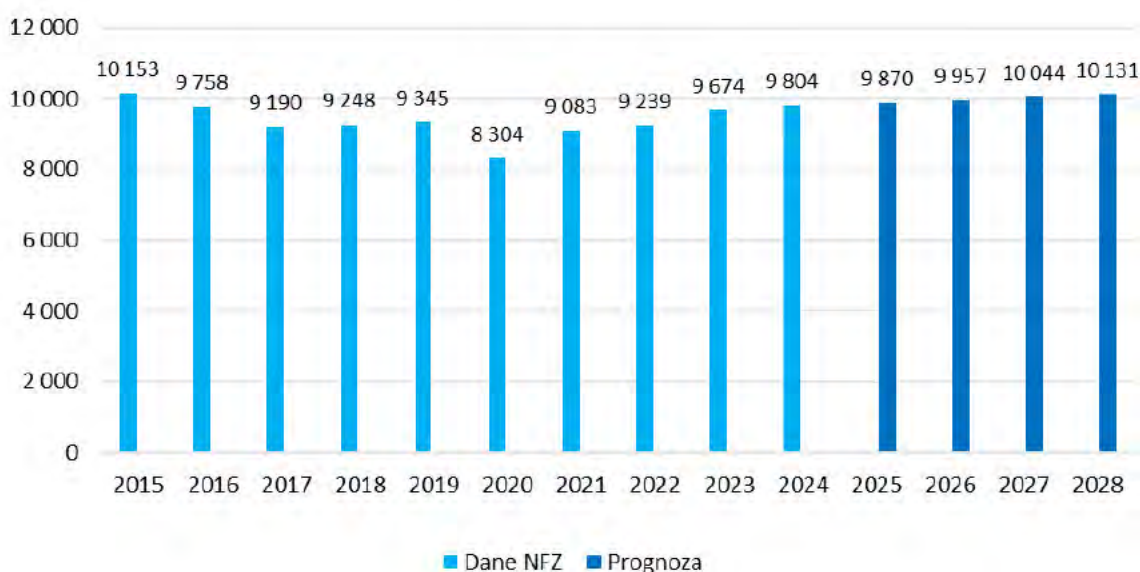


Tabela 11.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych NFZ

Rok	2025	2026	2027	2028
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	9 870	9 957	10 044	10 131

PODSUMOWANIE

Prognoza liczby nowych zachorowań na raka endometrium w Polsce otrzymana na podstawie danych NFZ są wyższe niż te otrzymane na podstawie danych KRN skorygowanych o dane MPZ. Należy jednak zauważyć, że w bazie NFZ mogą występować również pacjentki z jednorazowym zaraportowaniem świadczenia z kodem ICD-10 C54 – w bazie danych NFZ oprócz pacjentek z diagnozą raka endometrium raportowane mogą być również pacjentki diagnozowane w kierunku raka endometrium, bez ostatecznego potwierdzenia choroby. Dlatego ostatecznie w analizie uwzględniono liczbę nowych zachorowań opartą o dane KRN i MPZ.

Prognoza oparta jedynie o dane KRN wydaje się być nieadekwatna ze względu na wykazane na podstawie danych MPZ niedoszacowanie wartości raportowanych KRN, nie została zatem uwzględniona w analizie. Ponadto zbieżność prognoz na podstawie dwóch niezależnych źródeł danych pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności przeprowadzonych oszacowań, nie przeprowadzono zatem analiz wrażliwości dla liczby nowych zachorowań w horyzoncie czasowym analizy.

W celu wyznaczenia liczebności nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w I roku analizy, tj. w okresie od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2027 r., wyznaczono średnią z liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2026 i 2027, a dla II roku analizy (od 1 lipca 2027 r. do 30 czerwca 2028 r.) przyjęto średnią z wartości w latach 2027 i 2028.

W poniższej tabeli (Tabela 12) zestawiono dane dotyczące liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium uwzględnione w analizie.

Tabela 12.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium uwzględniona w analizie

Wariant analizy	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	9 364 ^a	9 556 ^b	Prognoza danych KRN [4] oraz MPZ [5]

a) średnia z liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2026 i 2027

b) średnia z liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w latach 2027 i 2028

2.5.2. Stopień zaawansowania nowotworu

Ze względu na rozróżnienie w definicji populacji docelowej pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium oraz pacjentek z pierwszym nawrotem raka endometrium, oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano w dwóch ścieżkach – wychodząc od liczby pacjentek w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) oraz we wcześniejszych stadiach (FIGO I-II) w momencie diagnozy.

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych epidemiologicznych odnaleziono 3 publikacje raportujące rozkład pacjentek z rakiem endometrium ze względu na stopień zaawansowania FIGO w populacji polskiej w momencie diagnozy choroby (Więckowska 2015 [17], Chmyłko 2010 [19], Stachowicz 2021 [20]). Szczegóły dotyczące wyników przeszukania przedstawiono w aneksie (por. rozdz. A.3.1).

W publikacji Więckowska 2015 [17] raportowana była liczba pacjentek w latach 2010-2012 z nowotworami trzonu macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania według FIGO w Polsce w momencie diagnozy choroby. Szczegółowy opis danych został zaprezentowany w aneksie (rozdz. A.3, Tabela 54). Wyznaczony średni odsetek pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 74%, natomiast w stadium FIGO III-IV wyniósł 26% (Tabela 13). W pracy Chmyłko 2010 [19] (rozdz. A.3.1, Tabela 55) wyznaczony odsetek pacjentek w początkowym stadium zaawansowania (FIGO I-II) w

momencie rozpoznania nowotworu trzonu macicy na podstawie danych z lat 1982-2001 z Polski wyniósł 84%; tym samym odsetek pacjentek w stadium FIGO III-IV wyniósł 16% (Tabela 13). Z kolei w pozycji Stachowicz 2021 [20] opisano badanie dotyczące pacjentek z trzech ośrodków w Polsce, u których w okresie od czerwca 2012 do lipca 2020 r. wykonano USG transwaginalne z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy. W wyniku badania histologicznego raka endometrium stwierdzono u 236 pacjentek. Szczegółowy opis danych został zaprezentowany w aneksie (rozdz. A.3.1, Tabela 56). Wyznaczony średni odsetek pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, natomiast w stadium FIGO III-IV wyniósł 16% (Tabela 13).

Tabela 13.
Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO w momencie diagnozy – dane literaturowe

Stopień zaawansowania nowotworu	N	FIGO I-II	FIGO III-IV	Źródło
	18 723	74%	26%	Więckowska 2015 [17]
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania	1 045	84%	16%	Chmylko 2010 [19]
	236	84%	16%	Stachowicz 2021 [11]

Odnalezione publikacje Więckowska 2015 [17] i Chmylko 2010 [19] prezentują dane sprzed 10-20 lat, dlatego istnieje ryzyko, iż nie są one aktualne, a prezentowany w nich podział na stopnie zaawansowania choroby może odbiegać od obecnego poziomu diagnozowania raka endometrium w Polsce. Z kolei publikacja Stachowicz [11] prezentuje najbardziej aktualne dane, które są zbieżne z danymi Chmylko 2010, jednak dotyczy ona grupy pacjentek, która może być niereprezentatywna, (obejmuje tylko pacjentki zdiagnozowane z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy).

W analizie wrażliwości przetestowano rozkłady ze źródeł generujących skrajne liczebności populacji docelowej, tj. wariant FIGO_1 uwzględniający dane z publikacji Więckowska 2015 [17] oraz wariant FIGO_2 przy zastosowaniu danych z pracy Stachowicz 2021 [11] (Tabela 15).

Tabela 15.

Rozkład ze względu na stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie

Stopień zaawansowania nowotworu	FIGO I-II	FIGO III-IV	Źródło
Analiza podstawowa			
Analiza wrażliwości (wariant FIGO_1)	74%	26%	Więckowska 2015 [17]
Analiza wrażliwości (wariant FIGO_2)	84%	16%	Stachowicz 2021 [11]

W kolejnych krokach oszacowano liczebność populacji docelowej w przypadku diagnozy w stadium FIGO I-II oraz FIGO III-IV, biorąc pod uwagę pozostałe kryteria populacji docelowej.

2.5.3. Pacjentki zdiagnozowane w stopniu FIGO I-II

2.5.3.1. NAWRÓT CHOROBY

W przypadku pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II w celu kwalifikacji do populacji docelowej konieczne jest stwierdzenie nawrotu choroby po pierwotnym leczeniu raka endometrium.

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych epidemiologicznych zidentyfikowano 7 publikacji raportujących dane dotyczące częstości nawrotów u pacjentek z rakiem endometrium w stopniu zaawansowania FIGO I-II (Ozgul 2018 [21], Chmylko 2010 [19], Gottwald 2010 [22], Michalak 2020 [23], Serkies 2013 [24], Rychlik 2020 [25], Bidziński 2007 [26]) (Tabela 16). Szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3.2).

Tabela 16.

Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – dane literaturowe

Publikacja	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót	
	FIGO I	FIGO II
Ozgul 2018 [21]	-	12%
Chmylko 2010 [19]	6%	22%
Gottwald 2010 [22]	6%	28%
Michalak 2020 [23]	21%	42%
Serkies 2013 [24]	6% ^a	13% ^b
Rychlik 2020 [16]	13% ^c	-
Bidziński 2007 [17]	14%	-

a) na podstawie publikacji Sorbe 2009 (FIGO IA, IB) oraz Sorbe 2011 (FIGO I)

b) na podstawie publikacji ASTE / EN.5 2009 (FIGO IA, IC, IIA)

c) dotyczy pacjentek z rakiem endometrium o średnim ryzyku nawrotu

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane z publikacji Gottwald 2010 [22], Chmylko 2010 [19] oraz Serkies 2013 [24] dla FIGO I są zbieżne – raportują 6% nawrót choroby w tym stopniu zaawansowania choroby. Częstość nawrotów w stadium FIGO II na podstawie tych publikacji wahała się od 13% (Serkies 2013 [24]) do 28% (Gottwald 2010 [22]). W publikacji Ozgul 2018 [21] raportowano odsetek nawrotów tylko wśród pacjentek w stadium FIGO II – wynosił on 12%. Z kolei w badaniu Bidziński 2007 [26] ustalono częstość występowania nawrotów w stadium FIGO I na poziomie ok. 14%.

Badanie Rychlik 2020 [25] obejmuje jedynie pacjentki o średnim ryzyku nawrotu. Uznano zatem, że nie jest ono reprezentatywne i zostało odrzucone z rozważań. Odsetek nawrotów w badanej grupie pacjentek w stadium FIGO I wyniósł ok. 13%.

Publikacja Serkies 2013 [24] to praca przeglądowa, w której zebrano badania III fazy dotyczące pooperacyjnego leczenia endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO I-II) (por. rozdz. A.3.2). W ramach tego przeglądu odnaleziono dwie publikacje pozwalające określić częstość nawrotów w stopniu zaawansowania FIGO I – Sorbe 2009 [27] oraz Sorbe 2011 [28]. W wyniku uśrednienia wartości z tych dwóch badań uzyskano częstość nawrotów w stopniu FIGO I równą 6%. W przeglądzie Serkies 2013 [24] jedyną publikacją raportującą częstość nawrotów w stopniu FIGO II było badanie ASTE / EN.5 2009 [29], jednakże badanie to obejmowało również pacjentki w stopniu FIGO I. Przyjęcie częstości nawrotów z badania ASTE / EN.5 2009 dla stopnia FIGO II wiązałoby się zatem z niedoszacowaniem tego odsetka w analizie. Z tego powodu wyniki publikacji Serkies 2013 [24] zostały wykluczone z rozważań w dalszej części analizy.

Liczba chorych pacjentek w stadium zaawansowania choroby FIGO I-II, u których wystąpił nawrót, w analizie podstawowej została określona na podstawie średniej częstości występowania nawrotów wskazanej [REDACTED]. Sposób leczenia pacjentek z rakiem endometrium oraz częstość występowania nawrotów mogły ulec zmianie od momentu ukazania się publikacji Chmylko 2010 [19], Gottwald 2010 [22] czy też Bidziński 2007 [26]. Z kolei publikacja Ozgul 2018 [21] obejmuje populację turecką, a ponadto raportuje dane jedynie dla stadium FIGO II. [REDACTED]

[REDACTED]

W wariancie N1 analizy wrażliwości uwzględniono odsetek nawrotów wynoszący 12% na podstawie publikacji Ozgul 2018 [21] zarówno w odniesieniu do pacjentek w stadium FIGO II, jak i FIGO I (założenie konserwatywne). W ramach wariantu N2 analizy wrażliwości częstość nawrotów ustalono zgodnie z danymi z publikacji Gottwald 2010 [22]. Liczebność populacji uzyskana na podstawie danych z publikacji Chmylko 2010 [19] oraz Bidziński 2007 [26] zawierałaby się w testowanym zakresie, dlatego częstość nawrotów z tej publikacji nie została uwzględniona w analizie wrażliwości. Dodatkowo wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wyrażonym w analizie weryfikacyjnej dla wcześniejszego wniosku refundacyjnego dla dostarlimabu stosowanego w nawrotowym/zaawansowanym raku endometrium [30] w ramach wariantu N3 analizy wrażliwości testowano uwzględnienie w obliczeniach danych z badania Michalak 2020 [23]. Odsetki określające częstość występowania nawrotów wynikające z tego badania są zdecydowanie wyższe niż wskazane w pozostałych źródłach danych [REDACTED] należy zatem uznać je za niereprezentatywne wartości skrajne. Należy podkreślić, że analiza wrażliwości ma na celu testowanie wariantów skrajnych, które jednakowoż w swej istocie powinny być scenariuszami wiarygodnymi i prawdopodobnymi. Przeprowadzanie analizy wrażliwości N3 ma jedynie charakter informacyjny i nie należy wyników dla tego wariantu traktować jako scenariusza możliwego do zaistnienia.

W przypadku wariantów N2 i N3 analizy wrażliwości (Gottwald 2010 [22] i Michalak 2020 [23]) częstość nawrotów przedstawiona jest z rozróżnieniem na stadium FIGO I i FIGO II. Konieczne jest zatem dla tego wariantu wyznaczenie podziału pacjentek z FIGO I-II na stopień FIGO I i FIGO II.

[REDACTED]. W celu wyznaczenia odsetka pacjentek w stadium FIGO I i FIGO II wśród pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II skorzystano z danych z publikacji Więckowska 2015 [17] (rozdz. A.3.1, Tabela 54). W publikacji tej łączna liczba pacjentek z lat 2010-2012 w stadium FIGO I wyniosła 3 312 pacjentek, a w stadium FIGO II 10 632 pacjentek, co stanowi odpowiednio 24% i 76% wśród pacjentek łącznie w stadium FIGO I i II (Tabela 18). Rozkład taki został uwzględniony w obliczeniach wariantu N2 i N3. W przypadku analizy podstawowej i wariantu N1 nie było konieczności zastosowania tego rozkładu ze względu na uwzględnienie wspólnego odsetka nawrotów dla stopnia FIGO I-II.

Tabela 18.
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy

Parametr	FIGO I	FIGO II	Źródło
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy	24%	76%	Więckowska 2015 [17]

Wartości dotyczące częstości nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Częstość nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót		Źródło
	FIGO I	FIGO II	
Analiza podstawowa			
Wariant N1	12%		Ozgul 2018 [21]
Wariant N2	6%	28%	Gottwald 2010 [22]
Wariant N3	21%	42%	Michalak 2020 [23]

2.5.3.2. PODSUMOWANIE

Sumarycznie liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium oszacowano [REDACTED].

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne kroki obliczeń wraz z uwzględnionymi odsetkami określonymi uwzględnionymi w analizie podstawowej (Tabela 20).

Tabela 20.
Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 364	9 556	Prognoza danych KRn [4] oraz MPZ [5]
Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II			
Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania			
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby			
Liczba pacjentek z nawrotem choroby			

2.5.4. Pacjentki zdiagnozowane w stopniu FIGO III-IV

Zgodnie z opinią ekspertów stopień zaawansowania według FIGO III-IV diagnozuje się u 22,5% chorych z rakiem endometrium (por. rozdz. 2.5.2). Na tej podstawie liczbę dorosłych zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV) oszacowano na [REDACTED].

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne kroki obliczeń wraz z uwzględnionymi odsetkami określonymi uwzględnionymi w analizie podstawowej (Tabela 21).

Tabela 21.
Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV) – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 364	9 556	Prognoza danych KRN [4] oraz MPZ [5]
Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO III-IV			
Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania			

2.5.5. Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium wynosi (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z pierwszym nawrotem rakiem endometrium		
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV)		
Łącznie liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium		

2.5.6. Poziom testowania pacjentek w kierunku pMMR/MSS

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było wyznaczenie odsetka pacjentek, u których wykonywano badania genetyczne w kierunku wykrycia upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (dMMR/MSI-H) lub braku tych zaburzeń, tj. prawidłowej naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów oraz stabilności mikrosatelitarnej (pMMR/MSS).

Zgodnie z definicją przedstawioną w analizie problemu decyzyjnego [1], upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI). Występujący w pozostałej grupie pacjentek fenotyp pMMR/MSS charakteryzuje się prawidłową funkcją systemu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR), co skutkuje stabilnym profilem mikrosatelitarnym

komórek nowotworowych [6]. Występowanie pMMR lub dMMR i MSS lub MSI-H jest zatem ściśle ze sobą powiązane.

Dodatkowo w ramach prac nad analizą poszukiwano zbliżonych jednostek chorobowych, dla których refundowane są w Polsce substancje wymagające przeprowadzenia odpowiednich badań molekularnych potwierdzających odpowiednią aberrację.

Zgodnie z zapisami programu lekowego *B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)* w aktualnym Obwieszczeniu MZ [2] zastosowanie olaparybu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej uzależnione jest od potwierdzenia obecności mutacji w genach BRCA (ang. *breast cancer susceptibility gene* – gen podatności na raka piersi).

W 2023 roku został opublikowany raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” [13]. W raporcie tym zawarte są m.in. dane NFZ o liczbie przeprowadzonych badań molekularnych wśród chorych na różne typy nowotworów w latach 2017-2022, w tym dla raka jajnika (ICD-10 C56). Na ich podstawie oraz na podstawie danych KRN [4] o liczbie zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56) dokonano oszacowania częstości wykonywania badań molekularnych wśród pacjentek z rakiem jajnika. Dodatkowo założono, że badanie to jest wykonywane jedynie u pacjentek z rakiem zaawansowanym, którego częstość określono na 70% zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie dotyczącym diagnostyki molekularnej [13] (Tabela 23).

Tabela 23.
Poziom wykonywanych badań molekularnych u pacjentek z rakiem jajnika w latach 2017-2022

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56)	3 743	3 715	3 737	3 048	3 684	3 645	Dane KRN [4]
Odsetek przypadków rozsianych raka jajnika	70%						
Liczba przypadków rozsianych raka jajnika	2 620	2 601	2 616	2 134	2 579	2 552	-
Liczba badań molekularnych u pacjentek z rakiem jajnika (3 świadczenia szpitalne)	104	414	1 042	1 187	1 752	1 756	Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” (dane NFZ) [13]

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Źródło
Częstość wykonywania badań molekularnych	4,0%	15,9%	39,8%	55,6%	67,9%	68,8%	-

Dostarlimab jest finansowany w Polsce od 1 września 2023 r. w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, a więc w II linii leczenia, a także (od 1 kwietnia 2025 r.) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie w monoterapii w populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H w I linii leczenia [2]. W niniejszej analizie rozważono rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC w populacji obejmującej pacjentki z pMMR/MSS w I linii leczenia począwszy od 1 lipca 2026 roku. I i II rok horyzontu czasowego analizy będą zatem 4. i 5. rokiem kalendarzowym finansowania dostarlimabu w Polsce w raku endometrium. Założono, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC wśród pacjentek pMMR/MSS nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, ponieważ wykonywane są one już obecnie w celu zdiagnozowania dMMR/MSI-H wśród pacjentek leczonych I i II linii leczenia raka endometrium z zastosowaniem dostarlimabu, durwalumabu i pembrolizumabu, jak również w populacji pMMR/MSS z zastosowaniem durwalumabu i pembrolizumabu. Można się spodziewać, że wszystkie pacjentki, które zgodnie z intencją leczenia mogłyby kwalifikować się do immunoterapii, mają obecnie wykonywane odpowiednie badania genetyczne już w momencie rozpoznania choroby zaawansowanej, aby odpowiednio rozplanować przebieg terapii.

Refundacja terapii raka jajnika olaparybem ukierunkowana na mutację BRCA rozpoczęła się we wrześniu 2016 roku [31], jednakże w 2017 roku częstość badań molekularnych wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika wynosiła zaledwie 4%. Jednocześnie zgodnie z opinią ekspertów w warunkach bez refundacji dostarlimabu badania diagnostyczne w kierunku dMMR/MSI-H były wykonywane w Polsce u ok. 11% pacjentek z rakiem endometrium [9]. Ponadto analizując dane NFZ dotyczące liczby badań molekularnych wykonywanych w innych nowotworach [13] można zaobserwować ich znaczący wzrost w ostatnich latach. Jest to zatem dziedzina ciągle rozwijająca się i należy oczekiwać, że częstość wykonywania badań genetycznych w Polsce będzie się zwiększać w kolejnych latach.

W niniejszej analizie odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS w I roku analizy określono na podstawie obserwowanego poziomu testowania genetycznego w zaawansowanym raku jajnika – w latach 2021-2022 się ustabilizował i osiągnął wartość ok. 70% (por. Tabela 23). Wartość 70% została uwzględniona w odniesieniu do raka endometrium w niniejszej analizie.

Ze względu na niepewność założeń związanych z poziomem testowania pacjentek w kierunku oceny statusu dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS, w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalne i maksymalne wartości wyznaczone jako pomniejszenie / powiększenie wartości przyjętych w ramach analizy podstawowej o 10 p.p. (warianty MSS_S1 i MSS_S2). W tabeli poniżej zestawiono wartości przyjęte w analizie.

Tabela 24.

Odsetek pacjentek z populacji docelowej, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS – wartości przyjęte w analizie

Wariant	I rok	II rok	Źródło
Analiza podstawowa	70,0%	████	Dane KRN [4], Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ) [13] dla I roku, █████
Wariant MSS_S1	60,0%	████	Wartość analizy podstawowej pomniejszona o 10 p.p.
Wariant MSS_S2	80,0%	████	Wartość analizy podstawowej powiększona o 10 p.p.

Powyższy poziom testowania w kierunku oceny statusu dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS został zastosowany w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, zgodnie z opisanym powyżej założeniem, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC wśród pacjentów pMMR/MSS nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w roku 2023, jej rozszerzenia w kwietniu 2025 roku oraz rozszerzenia finansowania o pembrolizumab i durwalumab w październiku 2025.

2.5.7. Odsetek pacjentek z pMMR/MSS

Spośród odnalezionych publikacji zawierających dane dotyczące częstości występowania dMMR/MSI-H oraz pMMR/MSS u pacjentek z rakiem endometrium, do dalszej analizy uwzględniono przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [6] (por. rozdz. A.3.3). W ramach tego przeglądu na podstawie analizy wartości z kilkudziesięciu publikacji określono częstość występowania MSI-H oraz dMMR (oba parametry niezależnie) wśród pacjentek z rakiem endometrium wraz z przedziałami ufności (95% CI). Na podstawie raportowanych danych częstość występowania dMMR wśród pacjentek z rakiem endometrium wynosi 25% (na podstawie wartości średniej z 26 publikacji), częstość występowania MSI-H u tych pacjentek wynosi 26% (na podstawie wartości średniej z 27 publikacji). Ponieważ populacja docelowa niniejszej analizy, czyli pacjentki z pMMR/MSS, stanowi dopełnienie populacji dMMR/MSI-H do całej populacji pacjentek z rakiem endometrium, na podstawie odsetków występowania MSI-H oraz dMMR z publikacji Lorenzi 2020 [6] obliczono częstość występowania MSS oraz pMMR. Dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.

Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium (FIGO I-IV) – Lorenzi 2020 [6]

Parametr	N	n	Wartość	95% CI	Źródło
Odsetek pacjentek z dMMR	5248	1302	25%	(22%; 28%)	Przegląd systematyczny, średnia z 26 publikacji
Odsetek pacjentek z pMMR	5248	3946	75%	(72%; 78%)	Oszacowania własne – jako dopełnienie populacji z dMMR
Odsetek pacjentek z MSI-H	6813	1773	26%	(23%; 29%)	Przegląd systematyczny, średnia z 27 publikacji
Odsetek pacjentek z MSS	6813	5040	74%	(71%; 77%)	Oszacowania własne – jako dopełnienie populacji z MSI-H

W niniejszej analizie jako odsetek chorych z pMMR/MSS wśród pacjentek z rakiem endometrium przyjęto konserwatywnie wyższą wartość z powyższego zestawienia tj. 75% (odsetek pacjentek z pMMR) [6] (przyjęto wyższe rozpowszechnienie). W analizie wrażliwości przetestowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla tej wartości, tj. odpowiednio 72% i 78% (wariant MSS_1 oraz wariant MSS_2 (Tabela 26).

Tabela 26.

Odsetek pacjentek z pMMR/MSS – wartości przyjęte w analizie

Wariant	Odsetek pacjentek z pMMR/MSS	Źródło
Analiza podstawowa	75%	Na podstawie publikacji Lorenzi 2020 [6]
Wariant MSS_1	72%	Dolny kraniec przedziału ufności na podstawie publikacji Lorenzi 2020 [6]
Wariant MSS_2	78%	Górną kraniec przedziału ufności na podstawie publikacji Lorenzi 2020 [6]

2.5.8. Liczba pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny, w którym 100% pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS otrzyma I linię leczenia systemowego (wariant FL1) (Tabela 27).

Tabela 27.

Odsetek pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego – wartości przyjęte w analizie

Wariant	Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego	Źródło
Analiza podstawowa		
Wariant FL1	100%	Maksymalna wartość wskazana przez ekspertów

2.5.9. Podsumowanie

Kompilując wyznaczoną w rozdziale 2.5.5 liczbę dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium wraz z odsetkami określającymi prognozowany poziom testowania pacjentek w kierunku pMMR/MSS (rozdz. 2.5.6), częstość występowania pMMR/MSS (rozdz. 2.5.7) oraz odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego (rozdz. 2.5.8), wyznaczono liczebność populacji docelowej analizy.

Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej wyniosła [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono sposób jej wyznaczenia (Tabela 28).

Tabela 28.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 2.5.1–2.5.5
Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS	70,0%	[REDACTED]	Dane KRN, Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ) [4, 13] oraz [REDACTED]
Liczba pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS	[REDACTED]	[REDACTED]	–
Odsetek pacjentek z pMMR/MSS	75,2%		Lorenzi 2020 [6]
Liczba pacjentek z pMMR/MSS	[REDACTED]	[REDACTED]	I
Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego	[REDACTED]		[REDACTED]
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]	I

W tabeli poniżej zestawiono liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej oraz w ramach rozważanych wariantów analizy wrażliwości (Tabela 29).

Tabela 29.
Liczebność populacji docelowej – analizy wrażliwości

Parametr	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant FIGO_1	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant FIGO_2	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant N1	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant N2	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant N3	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	I rok	II rok
Wariant MSS_S1	■	■
Wariant MSS_S2	■	■
Wariant MSS_1	■	■
Wariant MSS_2	■	■
Wariant FL1	■	■

2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji dostarlimabu w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie.

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Aktualnie pacjentki z populacji docelowej mają do dyspozycji leczenie chemioterapią oraz dwa schematy immunoterapii: DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC.

Schematy DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC finansowane są w ramach programu lekowego B.148 od października 2025 roku, zatem dane sprzedażowe dotyczące częstości ich stosowania nie są jeszcze dostępne [2].

■
■
■
■
■
■

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■

■

■

■

Dodatkowo w celu określenia rozpowszechnienia leków rozważanych w niniejszej analizie przeanalizowano aktualnie obowiązujące programy lekowe w celu odnalezienia programu z analogiczną sytuacją refundacyjną, jaka występuje w niniejszej analizie, tj. dostępne dwa leki z tej samej grupy terapeutycznej, a następnie poszerzenie programu lekowego o trzeci lek z grupy w tej samej populacji docelowej. Nie odnaleziono programu lekowego z analogiczną sytuacją refundacyjną, dla którego dostępne byłyby odpowiednie dane pozwalające na określenie rozpowszechnienia wszystkich trzech leków w tej samej populacji. W rezultacie skoncentrowano się na analizie relacji w częstości stosowania pomiędzy lekami tej samej grupy w ramach programów lekowych stosowanych w zbliżonych populacjach. Wybrano 2 programy lekowe obejmujące leki z tej samej grupy terapeutycznej, dla których dostępne były odpowiednie dane dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających leczenie:

- B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48),
- B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43) – jako program obejmujący, podobnie jak niniejsza analiza, immunoterapie.

Program lekowym B.50, podobnie jak program B.148, dotyczy nowotworu kobiecego. W ramach tego programu refundowane są trzy terapie celowane – inhibitory PARP: olaparyb, niraparyb oraz rukaparyb [2]. Refundowany jest również mirwetuksymab sorawtanzyny, jednakże w innej populacji niż inhibitory PARP. Ponadto do kwietnia 2022 roku w ramach programu lekowego B.50 refundowany był bewacyzumab w monoterapii.

Spśród inhibitorów PARP pierwszy do refundacji wszedł olaparyb – w maju 2021 roku do stosowania w monoterapii, a dodatkowo od listopada 2022 roku finansowany jest w skojarzeniu z bewacyzumabem. Niraparyb w monoterapii dostępny jest od stycznia 2022 roku, a rukaparyb – od kwietnia 2025 roku.

Na podstawie danych raportowanych w ramach Statystyk NFZ [14] określono liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi terapiami PARP w ramach programu B.50.w latach 2022-2024.

Tabela 31.

Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorami PARP w programie lekowym B.50 – Statystyki NFZ

Schemat	2022	2023	2024
Niraparyb w monoterapii	484	632	523
Olaparyb w monoterapii / Olaparyb + bewacyzumab	680	599	884
Rukaparyb	_*	_*	_*

* Brak danych o liczbie pacjentek rozpoczynających leczenie – rukaparyb refundowany od kwietnia 2025 r.

Powyższe dane wskazują na względnie równomierny rozkład nowych pacjentek na poszczególnych terapiach celowanych.

Dodatkowo przeanalizowano historyczny rozkład liczby nowych pacjentów dla immunoterapii stosowanych w ramach programu lekowego B.59: ipilimumab w monoterapii (refundowany od marca 2014 r. do sierpnia 2021 r.), niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii (obie monoterapie refundowane od lipca 2016 r.), niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem (refundowany od kwietnia 2024 r.) oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (refundowany do września 2020 r.). W poniżej tabeli zestawiono dane roczne od września 2020 roku, tj. od momentu wejścia refundacji schematu niwolumab + ipilimumab.

Tabela 32.

Rozkład pacjentów na terapię w programie B.59

Schemat	09.2020-08.2021	09.2021-08.2022	09.2022-08.2023	09.2023-08.2024
Ipilimumab w monoterapii	48	-	-	-
Niwolumab + ipilimumab	215	429	482	554
Niwolumab w monoterapii	472	413	429	344
Pembrolizumab w monoterapii	388	427	388	373
Niwolumab + relatlimab	-	-	-	30

Analizując powyższe zestawienie skupiono się na liczbie nowych pacjentów rozpoczynających leczenie niwolumabem w monoterapii oraz pembrolizumabem w monoterapii – są to terapie o podobnym działaniu, bez dodatkowych leków stosowanych w skojarzeniu oraz stosowane w tych samych populacjach, które weszły do refundacji w tym samym czasie. Dane te wskazują na równomierny rozkład pacjentów pomiędzy rozważane dwa schematy leczenia.

Biorąc pod uwagę wnioski uzyskane z powyższej analizy rozkładów stosowania poszczególnych terapii w ramach programów lekowych B.50 i B.59, w analizie podstawowej przyjęto równomierny rozkład pacjentek stosujących schematy DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC

Tabela 33.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym

Interwencja	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant R1)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
DOS + CAR/PAC	0,00%	0,00%	■	■
PEM + CAR/PAC	50,00%	50,00%	■	■
DUR + OLA + CAR/PAC	50,00%	50,00%	■	■
CAR/PAC	0,00%	0,00%	■	■

2.6.2. Scenariusz nowy

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

W poniższej tabeli podsumowano rozpowszechnienie w scenariuszu nowym (Tabela 34).

Tabela 34.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym

Interwencja	Analiza podstawowa		Wariant R1		Wariant R2		Wariant R3	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
DOS + CAR/PAC	■	■	■	■	■	■	■	■
PEM + CAR/PAC	■	■	■	■	■	■	■	■
DUR + OLA + CAR/PAC	■	■	■	■	■	■	■	■
CAR/PAC	■	■	■	■	■	■	■	■

2.7. Koszty

2.7.1. Koszt dostarcimabu

[illegible]

2.7.2. Pozostałe koszty

Pozostałe dane kosztowe uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [12]. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

W analizie założono, że rok ma 364 dni i 52 cykle po 7 dni. Wszystkie założenia związane z naliczaniem kosztów przyjęte w analizie BIA są zgodne z założeniami analizy ekonomicznej.

W przypadku rozważanych kategorii kosztowych nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za stosowane leczenie, w związku z czym koszt z perspektywy NFZ jest tożsamy z kosztem perspektywy NFZ + pacjent.

W tabeli poniżej zestawiono koszty interwencji opcjonalnych na cykl leczenia zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, wykorzystane do wyznaczenia wektorów kosztowych (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszty interwencji opcjonalnych na cykl leczenia – dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej

Schemat	Lek	Liczba podań / cykl leczenia	Długość cyklu leczenia	Całkowita dawka leku / cykl leczenia	Koszt leku / cykl leczenia	Koszt schematu / cykl leczenia
CAR/PAC (stosowane w skojarzeniu z DOS)						
CAR/PAC	Karboplatyna	1	21 dni			252,42 zł
	Paklitaksel	1				
	Premedykacja - deksametazon	1		20 mg	14,64 zł	
PEM + CAR/PAC						
PEM + CAR/PAC – pierwsze 6 cykli leczenia	Pembrolizumab	1	21 dni	200 mg		
	Karboplatyna	1				
	Paklitaksel	1				
	Premedykacja - deksametazon	1		20 mg	14,64 zł	
PEM monoterapia – cykle 7-20		1	42 dni	400 mg		
DUR+OLA+CAR/PAC						
DUR + CAR/PAC – pierwsze 6 cykli leczenia	Durwalumab	1	21 dni	1120 mg		
	Karboplatyna	1				
	Paklitaksel	1				
	Premedykacja - deksametazon	1		20 mg	14,64 zł	
DUR + OLA – od 7. cyklu leczenia	Durwalumab	1	28 dni	1500 mg		
	Olaparyb	56		2 tabl. 150 mg lub 100 mg		

Pozostałe koszty jednostkowe wykorzystane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 37). Szczegółowe wektory kosztowe znajdują się w pliku obliczeniowym załączonym do niniejszej analizy. Koszty te naliczane są w analizie zgodnie z podejściem zastosowanych w analizie ekonomicznej odpowiednio dla ramienia DOS + CAR/PAC, DUR + OLA + CAR/PAC, PEM + CAR/PAC oraz CAR/PAC.

W modelu ekonomicznym [12] średnie całkowite koszty kolejnej linii dla każdego ramienia (wyznaczone na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii, długości czasu trwania każdej terapii, przyjętego dawkowania oraz kosztów jednostkowych) są

naliczane jako koszt jednorazowy w momencie wystąpienia progresji choroby u pacjentki. Zawierają w sobie koszty leków, koszty podania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej [12] uproszczone podejście polegające na jednorazowym naliczeniu całkowitych kosztów kolejnych linii nie ma istotnego wpływu na wyniki tej analizy, jednakże w przypadku wyznaczania wyników BIA w 2-letnim horyzoncie czasowym taka metodyka może zaburzać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego. W przypadku chemioterapii i hormonoterapii stosowanej w kolejnej linii leczenie trwa 2-3 miesiące [12], dlatego przy naliczaniu kosztów kolejnej linii w ramach BIA zachowano metodykę jednorazowego naliczenia kosztów z analizy ekonomicznej (w tabeli poniżej przedstawiono średnie całkowite jednorazowe koszty obejmujący te terapie oraz koszty radioterapii przy uwzględnieniu częstości ich stosowania w danym ramieniu zaczerpnięte z modelu ekonomicznego).

W celu zachowania spójności z analizą ekonomiczną, w ramach niniejszej analizy rozważono następujące warianty analizy wrażliwości:

- dla względnej intensywności dawki (w analizie podstawowej uwzględniono względną intensywność dawki (RDI) dla DOS, DUR i PEM równą ■■■■■■)
 - wariant RDI1 – brak uwzględnienia RDI w kosztach leków, tj. przyjęcie wartości RDI dla DOS, DUR oraz PEM na poziomie 100%;
- dla rozkładu terapii kolejnej linii leczenia (w analizie podstawowej określony na podstawie badania RUBY):
- dla danych o efektywności terapii (w analizie podstawowej założenia jak w analizie ekonomicznej):
 - wariant AE1 – uwzględnienie wyników symulacji uzyskanych dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują najmniejsze inkrementalne koszty leczenia pacjentek z populacji docelowej dla porównania DOS + CAR/PAC vs CAR/PAC w horyzoncie 2-letnim (scenariusz PFS_Distr analizy ekonomicznej – w którym przeżycie wolne od progresji choroby modelowano przy uwzględnieniu krzywej Kaplana-Meiera do mediany okresu modelowania, następnie przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego),
 - wariant AE2 – uwzględnienie wyników symulacji uzyskanych dla ustawień modelu ekonomicznego, które generują największe inkrementalne koszty leczenia pacjentek z populacji docelowej dla porównania DOS + CAR/PAC vs CAR/PAC w horyzoncie 2-letnim (scenariusz TTD_NoKM analizy ekonomicznej - w którym czas trwania leczenia modelowano przy uwzględnieniu krzywej parametrycznej (Weibulla) przez cały czas modelowania).

Tabela 37.
Pozostałe koszty jednostkowe uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa		Moment naliczania kosztów	DOS + CAR/PAC	DUR + OLA + CAR/PAC	PEM + CAR/PAC
Koszt podania leków		Przy każdym podaniu	910,16 zł	910,16 zł (dotyczy DUR + CAR/PAC i DURW; w przypadku OLA podawane doustnie - brak kosztu podania)	910,16 zł
Monitorowanie	Przed progresją		1 rok: 118,37 zł 2 i kolejny rok terapii: 58,14 zł	1 rok: 118,37 zł 2 i kolejny rok terapii: 58,14 zł	1 rok: 118,37 zł 2 i kolejny rok terapii: 58,14 zł
	Po progresji	W każdym tygodniowym cyklu	58,14 zł	58,14 zł	58,14 zł
	Bez progresji i bez aktywnego leczenia			10,84 zł	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Jednorazowo na początku leczenia	■	■	■
Średnie koszty kolejnej linii terapii	Koszty leczenia (koszty leków oraz koszty podania)		■	■	■
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednorazowo w chwili wystąpienia progresji	■	■	■
			■	■	■
	Razem		■	■	■
Opieka terminalna		Jednorazowo w chwili zgonu		17 308 zł	

2.8. Obliczenia

W ramach analizy BIA dla kolejnych lat analizy przeprowadzono następujące kalkulacje oparte na założeniach i danych przedstawionych we wcześniejszych rozdziałach niniejszego opracowania:

- uwzględniono 2-letni horyzont czasowy analizy obejmujący okres od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2028 r.,
- przyjęto, że rok składa się z 364 dni i 52 cykli (7-dniowych),
- wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN oraz MPZ, danych literaturowych i wyników badania ankietowego (por. rozdz. 2.5),
- w scenariuszu istniejącym, tj. w przypadku braku finansowania produktu Jemperli® ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu założono rozpowszechnienie DUR + OLA +

CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC w oparciu o [REDACTED]

analizę udziałów immunoterapii oraz terapii celowanych w innych wskazaniach onkologicznych,

- w scenariuszu nowym założono częściowe zastępowanie terapii DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC przez schemat DOS + CAR/PAC,
- przyjęto, że liczby pacjentek kwalifikowanych do leczenia poszczególnymi schematami terapeutycznymi w kolejnych 7-dniowych cyklach roku będą jednakowe i takie, aby do końca roku wszystkie pacjentki rozpoczęły odpowiednie leczenie, zgodnie z założonym rozpowszechnieniem schematów terapeutycznych (por. rozdz. 2.6),
- zaczerpnięto z modelu ekonomicznego niezdyskontowane wektory kosztowe określające średnie koszty leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC i interwencji opcjonalnych przypadających na pacjentkę z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentek z terapii, progresję, czas do kolejnej linii leczenia oraz zgony,
- wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem wektorów kosztowych oraz opisanych powyżej liczb pacjentek kwalifikowanych do leczenia odpowiednio DOS + CAR/PAC, CAR/PAC, DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC w kolejnych tygodniach horyzontu czasowego analizy.

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO,
 - nawrót choroby w stadium FIGO I-II,
 - częstość przeprowadzania badań diagnostycznych określających status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS,
 - częstość występowania pMMR/MSS,
 - kwalifikacja do I linii leczenia systemowego,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - relacja udziałów PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC,
 - rozpowszechnienie DOS w scenariuszu nowym,
- pozostałe parametry:
 - uwzględnienia RDI,
 - rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii,
 - danych o efektywności z analizy ekonomicznej generujących najmniejsze/największe inkrementalne koszty leczenia pacjentek z populacji docelowej w horyzoncie 2-letnim.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

Oszacowane wydatki z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono przy uwzględnieniu proponowanych zapisów RSS dla DOS. Wyniki bez uwzględnienia RSS są przedstawione w aneksie w rozdz. A.1.

3.1. Populacja docelowa

[illegible]

[illegible]

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 42.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Scenariusz	I rok	II rok
Liczba pacjentek z populacji docelowej rozpoczynających leczenie DOS + CAR/PAC		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 43.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt Jemperli® jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Lek należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Aktualnie preparat Jemperli® jest już refundowany w I i II linii leczenia raka endometrium z dMMR/MSI-H. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się zatem w przypadku finansowania preparatu Jemperli® ze środków publicznych w I linii leczenia raka endometrium z pMMR/MSS w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zaawansowanego raka endometrium z dMMR/MSI-H. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie zaawansowanego raka endometrium będą w stanie prowadzić poszerzoną terapię preparatem Jemperli®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Jemperli® w populacji docelowej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 44.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń dla osób z populacji docelowej.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentek z populacji docelowej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Ryzyko negatywnego wpływu na prawa pacjenta lub prawa człowieka nie istnieje.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Finansowanie technologii zwiększy satysfakcję pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż DOS zapewni pacjentkom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, która przyczyni się do poprawy stanu klinicznego pacjentek z populacji docelowej
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentki, które wyrażą zgodę na leczenie nie istnieje.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Prognozowane oszczędności płatnika publicznego związane z finansowaniem dostarlimabu w populacji docelowej, w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka [REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania dostarlimabu spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii dostarlimabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentkom szansę poprawy rokowania. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma

na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Jemperli®.

6. Ograniczenia

- Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), [REDACTED]. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Odsetek pacjentek z populacji docelowej, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS, został wyznaczony na podstawie [REDACTED] oraz poziomu wykonywania badań molekularnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. W rzeczywistości odsetek pacjentek testowanych może być odmienny od prognozowanego, dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Dane odnośnie udziałów leków stosowanych w stanie aktualnym oraz prognozę udziałów poszczególnych leków stosowanych w scenariuszu nowym określono biorąc pod uwagę m.in. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Nie odnaleziono danych literaturowych oraz sprawozdawczych NFZ pozwalających na określenie omawianych wartości.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (52 cykli tygodniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentek w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (CTH, ang. *chemotherapy*).

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane z bazy KRN [4], skorygowane o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych [5], dane literaturowe oraz dane z badania ankietowego. Dane uzyskane z przeprowadzonego wśród polskich ekspertów badania ankietowego każdorazowo zestawiano z wynikami przedstawionymi w zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeszukania źródłach danych epidemiologicznych.

W analizie podstawowej liczebność populacji docelowej wyznaczono, wychodząc od liczby nowych zachorowań na raka endometrium, określonej na podstawie prognozy opartej na danych z bazy KRN [4], skorygowanych o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych, prezentowanych na stronie BASiW [5]. Liczby zachorowań na raka endometrium otrzymane na podstawie tych danych ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy, a następnie nałożono na nie odpowiednie odsetki określające kolejne kryteria populacji docelowej.

W celu określenia poziomu testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku oceny statusu dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS wynikającej z refundacji dostarlimabu w leczeniu raka endometrium oraz pomocniczo dane dotyczące zbliżonej jednostki chorobowej – raka jajnika.

Z kolei odsetek pacjentek, u których zostaną

przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS w I roku analizy określono na podstawie obserwowanego poziomu testowania genetycznego w zaawansowanym raku jajnika – w latach 2021-2022 się ustabilizował [redacted]

[redacted] Przyjęty wzrost poziomu testowania w raku endometrium jest dodatkowo poparte obserwowanym znaczącym wzrostem liczby badań molekularnych wykonywanych w innych nowotworach [13] - jest to zatem dziedzina ciągle rozwijająca się i należy oczekiwać, że częstość wykonywania badań genetycznych w Polsce będzie się zwiększać w kolejnych latach. Założono, że rozpoczęcie finansowania DOS + CAR/PAC u pacjentek z pMMR/MSS nie wpłynie dodatkowo na częstość wykonywania testów genetycznych, a potencjalny wzrost poziomu testowania będzie pochodną wprowadzenia refundacji DOS w roku 2023 i rozszerzenia refundacji w roku 2025. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości należy podkreślić, iż poziom testowania w kierunku mutacji dMMR/MSI-H to jeden z parametrów analizy mających największy wpływ na uzyskiwane wyniki.

Odsetek pacjentek z pMMR/MSS przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego Lorenzi 2020 [6], w ramach którego na podstawie analizy wartości z kilkudziesięciu publikacji określono częstość występowania MSI-H oraz dMMR (oba parametry niezależnie) wśród pacjentek z rakiem endometrium wraz z przedziałami ufności (95% CI). Na podstawie danych raportowanych w publikacji Lorenzi 2020 wyznaczono odsetki pacjentek z pMMR/MSS jako dopełnienie odsetków pacjentek z dMMR/MSI-H.

[redacted] Należy równocześnie zwrócić uwagę, że w ramach wariantu N3 analizy wrażliwości testowano uwzględnienie odsetka pacjentek z nawrotem w stadium I-II na podstawie danych z badania Michalak 2020 [23]. Odsetki określające częstość występowania nawrotów wynikające z tego badania są zdecydowanie wyższe niż wskazane w pozostałych źródłach danych [redacted]. Uznano je zatem za niereprezentatywne wartości skrajne. Należy podkreślić, że analiza wrażliwości ma na celu testowanie wariantów skrajnych, które jednakowoż w swej istocie powinny być scenariuszami wiarygodnymi i prawdopodobnymi. Przeprowadzanie analizy wrażliwości N3 ma jedynie charakter informacyjny i nie należy wyników dla tego wariantu traktować jako scenariusza możliwego do zaistnienia.

Zgodnie z projektem programu lekowego kryterium kwalifikacji do leczenia dostarlimabem jest zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)

lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), albo brak tych zaburzeń, tj. prawidłowa naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) oraz stabilność mikrosatelitarna (MSS), potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu [11]. Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów w przypadku finansowania dostarlimabu ze środków publicznych przeprowadzono [redacted] oraz analizę udziałów immunoterapii oraz terapii celowanych w innych wskazaniach onkologicznych – raku jajnika (PL B.50) oraz czerniaku (PL B.59). [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej [12] uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (w tym koszty DOS), koszty podania leków, koszty monitorowania do progresji choroby (w tym koszty monitorowania terapii i koszty monitorowania po zakończeniu leczenia), koszty monitorowania po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. W celu naliczenia ich pacjentkom rozpoczynającym leczenie w kolejnych cyklach BIA, zaczerpnięto z modelu ekonomicznego niezdyskontowane wektory kosztowe określające średnie koszty leczenia w kolejnych 7-dniowych cyklach od rozpoczęcia stosowania DOS + CAR/PAC, DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC przypadających na pacjentkę z populacji docelowej z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Koszty te uwzględniają odpowiednie odsetki określające wypadanie pacjentek z terapii, progresję, czas do kolejnej linii leczenia oraz zgony.

W modelu ekonomicznym [12] średnie całkowite koszty kolejnej linii dla każdego ramienia (wyznaczone na podstawie częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii, długości czasu trwania każdej terapii, przyjętego dawkowania oraz kosztów jednostkowych) są

naliczane jako koszt jednorazowy w momencie wystąpienia progresji choroby u pacjentki. Zawierają w sobie koszty leków, koszty podania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na dożywotni horyzont analizy ekonomicznej [12] uproszczone podejście polegające na jednorazowym naliczeniu całkowitych kosztów kolejnych linii nie ma istotnego wpływu na wyniki tejże analizy, jednakże w przypadku wyznaczania wyników BIA w 2-letnim horyzoncie czasowym taka metodyka może zaburzać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego. W przypadku chemioterapii i hormonoterapii stosowanej w kolejnej linii leczenie trwa 2-3 miesiące [12], dlatego przy naliczaniu ich kosztów w ramach BIA zachowano metodykę jednorazowego naliczenia kosztów z analizy ekonomicznej.

Terapia dostarlimabem stosowanym w schemacie skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem stanowi skuteczną opcję leczenia skierowaną do pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS, nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii dostarlimabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentkom szansę poprawy rokowania, a jednocześnie spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego w populacji docelowej. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Jemperli®.

8. Bibliografia

1. [REDACTED]. (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS. HTA Consulting.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (30.9.2025).
3. [REDACTED]
4. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
5. Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/> (30.10.2024).
6. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:1–17.
7. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (1.3.2023).
8. (2025) ChPL Jemperli (dostarlimab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf (20.2.2025).
9. [REDACTED]
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf> (4.12.2023).
11. Projekt programu lekowego Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54).
12. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS. HTA Consulting 2025.
13. Rutkowski P, Kubiowski T, Tysarowski A, Krzakowski M, Wasąg B, Gierczyński J, Kaczor M, Fałek A, Jakubiak K. (2023) Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów. Dostęp: <https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Diagnostyka-Molekularna-w-leczeniu-nowotworow-raport.pdf>.
14. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (18.11.2025).
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzuzdziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-21888154> (9.4.2025).
16. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.2.2025).
17. Więckowska B. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele*. Tom 2. Warszawa 2015.
18. Liczba pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano w danych NFZ zaraportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy. - Otwarte Dane. Dostęp: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561,liczba-pacjentow-dla-ktorych-w-poszczegolnych-lata> (23.10.2023).
19. Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010.

20. Stachowicz N, Smoleń A, Ciebiera M, Łoziński T, Poziemski P, Borowski D, Czekirowski A. (2021) Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. *Diagnostics (Basel)* 11(3):442.
21. Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuce K, Ibrahimov A, Erturk A, Gungorduk K, Gulseren V, Sancı M, Turkmen O, Karalok A, Kimyon G, Turan T, Ozkan NT, et al. (2018) Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis of 250 Cases. *Int J Gynecol Cancer* 28(1):161–167.
22. Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, Szych M, Hendzel K, Topczewska-Tylinska K, Nejc D, Bibik R, Korczyński J, Ciałkowska-Rysz A. (2010) Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sci* 6(6):937–944.
23. Michalak M, Warenczak Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. (2020) Adjuvant therapy for early endometrial cancer - who benefits the most from a radiation therapy? *Ginek Pol* 91(1):6–12.
24. Serkies K, Pawłowska E, Jassem J. (2013) Postoperative therapy for uterine carcinoma. Overview of randomized trials. *Oncology in Clinical Practice* 9(6):216–224.
25. Rychlik A, Zapardiel I, Baquedano L, Maestre MÁM, Querleu D, Martín PJC. (2020) Clinical relevance of high–intermediate risk endometrial cancer according to European risk classification. *International Journal of Gynecologic Cancer* 30(10):.
26. Bidziński M, Dańska-Bidzińska A, Derlatka P, Sobiczewski P, Gmyrek L, Jońska-Gmyrek J, Panek G. (2007) [Recurrence risk analysis in patients treated for I clinical stage of endometrial cancer]. *Ginek Pol* 78(6):471–475.
27. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye J-F, Frankendal B. (2009) Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 19(5):873–878.
28. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. (2012) External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(3):1249–1255.
29. (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373(9658):137–146.
30. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.72.2022. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/134/AWA/134_AWA_OT.4231.72.2022_Jemperli_BIP_R_EOPTR.pdf.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2016/79/> (21.7.2022).
32. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (4.3.2022).
33. Lee M, Eng G, Barbari SR, Deshpande V, Shcherbakova PV, Gala MK. (2020) Homologous Recombination Repair Truncations Predict Hypermutation in Microsatellite Stable Colorectal and Endometrial Tumors. *Clin Transl Gastroenterol* 11(3):e00149.
34. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, et al. (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67–73.
35. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM, Spirtos NM, Small WJ, Tewari KS, Richards WE, Nakayama J, et al. (2019) Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 380(24):2317–2326.
36. Wysocki P. *Oncology Update 2019*. Gdańsk 2019.
37. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czapczak D, Paszko Z, Bidziński M, Olszewski W, Goluda C. (2007) Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 133(6):361–371.
38. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, et al. (2022) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 386(5):437–448.
39. Byron SA, Gartside M, Powell MA, Wellens CL, Gao F, Mutch DG, Goodfellow PJ, Pollock PM. (2012) FGFR2 point mutations in 466 endometrioid endometrial tumors: relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 mutations and clinicopathological features. *PLoS One* 7(2):e30801.
40. Chacon E, Boria F, Lyer RR, Fanfani F, Malzoni M, Bretová P, Luzarraga Aznar A, Fruscio R, Jedryka MA, Tóth R, Perrone AM, Kakkos A, Cristóbal Quevedo I, Congedo L, Zanagnolo V, et al. (2024) SENECA study: staging endometrial cancer based on molecular classification. *Int J Gynecol Cancer* 34(9):1313–1321.
41. Bidziński M. *Nowotwory trzonu macicy*. Warszawa 2011.

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Terapie stosowane w leczeniu systemowym raka endometrium wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [1, 2].....	10
Tabela 2.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	11
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2025 roku	12
Tabela 4.	Liczebność populacji, w której DOS jest obecnie stosowany	13
Tabela 5.	Liczebność populacji obejmującej pacjentki, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	14
Tabela 6.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	17
Tabela 7.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych KRN.....	23
Tabela 8.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [17]	23
Tabela 9.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie interaktywnej aplikacji MPZ na stronie BASiW [5] (wiek 15+)	24
Tabela 10.	Liczba nowych zachorowań na raka endometrium – wartości oszacowane na podstawie danych KRN i MPZ.....	24
Tabela 11.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych NFZ	26
Tabela 12.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium uwzględniona w analizie	27
Tabela 13.	Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO w momencie diagnozy – dane literaturowe.....	28
		28
Tabela 15.	Rozkład ze względu na stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie	29
Tabela 16.	Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – dane literaturowe.....	29
		30
Tabela 18.	Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy.....	31
Tabela 19.	Częstość nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie.....	32
Tabela 20.	Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium – analiza podstawowa	32
Tabela 21.	Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV) – analiza podstawowa	33
Tabela 22.	Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub pierwszym nawrotem raka endometrium.....	33
Tabela 23.	Poziom wykonywanych badań molekularnych u pacjentek z rakiem jajnika w latach 2017-2022	34
Tabela 24.	Odsetek pacjentek z populacji docelowej, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS – wartości przyjęte w analizie	36
Tabela 25.	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium (FIGO I-IV) – Lorenzi 2020 [6]	37
Tabela 26.	Odsetek pacjentek z pMMR/MSS – wartości przyjęte w analizie	37

Tabela 27.	Odsetek pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego – wartości przyjęte w analizie	37
Tabela 28.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	38
Tabela 29.	Liczebność populacji docelowej – analizy wrażliwości	38
		39
Tabela 31.	Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorami PARP w programie lekowym B.50 – Statystyki NFZ	41
Tabela 32.	Rozkład pacjentów na terapię w programie B.59	41
Tabela 33.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	42
Tabela 34.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym	42
		43
Tabela 36.	Koszty interwencji opcjonalnych na cykl leczenia – dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej	44
Tabela 37.	Pozostałe koszty jednostkowe uwzględnione w analizie	46
		49
		50
		50
		51
Tabela 42.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	52
Tabela 43.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z uwzględnieniem RSS	52
Tabela 44.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych	53
Tabela 45.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet	67
		69
Tabela 47.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS	70
Tabela 48.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	71
Tabela 49.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS	73
Tabela 50.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS	74
Tabela 51.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	76
Tabela 52.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – baza GBL	76
Tabela 53.	Stopień zaawansowania raka endometrium – dane zagraniczne	77
Tabela 54.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy – Więckowska 2015 [17]	78
Tabela 55.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Chmylko 2010 [19]	78
Tabela 56.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Stachowicz 2021 [20]	79
Tabela 57.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Ozgul 2018 [21]	79
Tabela 58.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii – Serkies 2013	79
Tabela 59.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii w stopniu zaawansowania FIGO I i FIGO II wyznaczone na podstawie publikacji Serkies 2013	80
Tabela 60.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Rychlik 2020 [16]	80
Tabela 61.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – dane polskie	81
Tabela 62.	Odsetek wznów nowotworowych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii – Chmylko 2010 [19]	81
Tabela 63.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Bidziński 2007 [26]	82
Tabela 64.	Odsetek pacjentek z MSI oraz MSS – Byron 2012 [39]	82

Tabela 65.	Odsetek pacjentek z dMMR oraz pMMR – dane zagraniczne	83
Tabela 66.	Odsetek pacjentek z oraz bez MSI-H – dane zagraniczne	83
Tabela 67.	Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI/MSS – dane polskie	84
Tabela 68.	Odsetek pacjentek z rakiem trzonu macicy z dMMR oraz pMMR– dane polskie	84
Tabela 69.	Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z oraz bez MSI – dane polskie.....	85
		86

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi KRN	23
Wykres 2.	Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi NFZ	26

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 45.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2, 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
	Rozdz. 3, A.1
§ 7.1	
W analizach, o których mowa (...) wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej	Nie dotyczy
§ 7.2.	
W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy (...) zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami (...)	Rozdz. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki podstawowe analizy w zakresie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku braku uwzględnienia proponowanych zasad umowy podziału ryzyka dla DOS. Przedstawiono wydatki dla scenariusza nowego oraz wydatki inkrementalne; wydatki dla scenariusza istniejącego są takie same, jak przedstawiono w rozdziale 3.2.

A.1.1. Scenariusz nowy

[illegible]

A.1.2. Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii produktem Jemperli® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie około 50,05 mln zł w I roku oraz około 92,25 mln zł w II roku.

Tabela 47.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	I rok	II rok
Koszty leków, w tym:		
DOS		
CAR/PAC		
PEM		
DUR		
OLA		
Koszty podania leków		
Koszty monitorowania do momentu wystąpienia progresji*		
Koszty monitorowania po progresji		
Koszty opieki terminalnej		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszty kolejnej linii leczenia		
Wydatki całkowite	50,05 mln zł	92,25 mln zł

* w tym: koszty monitorowania terapii oraz koszty monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia

A.2. Analiza wrażliwości

A.2.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegać parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 48.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok	II rok	
Rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO	FIGO_0			Rozdz. 2.5.2
	FIGO_1	Więckowska 2015 (FIGO I-II: 74%, FIGO III-IV: 26%)		
	FIGO_2	Stachowicz 2021 (FIGO I-II: 84%, FIGO III-IV: 16%)		
Nawrót choroby w stadium FIGO I-II	N0			Rozdz. 2.5.3.1
	N1	Ozgul 2017 (FIGO I-II: 12%)		
	N2	Gottwald 2010 (FIGO I: 6%, FIGO II: 28%)		
	N3	Michalak 2020 (FIGO I: 21%, FIGO II: 42%)		
Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS	MSS_S0	70,0%		Rozdz. 2.5.6
	MSS_S1	60,0%		
	MSS_S2	80,0%		
Odsetek pacjentek z pMMR/MSS	MSS_0	75%		Rozdz. 2.5.7
	MSS_1	72%		
	MSS_2	78%		
Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego	FL0			Rozdz. 2.5.8
	FL1	100%		
Rozpowszechnienie	R0	Scenariusz istniejący: DOS + CAR/PAC: 0,00% PEM + CAR/PAC: 50,00% DUR + OLA + CAR/PAC: 50,00% CAR/PAC:0,00% Scenariusz nowy:		Rozdz. 2.6.2
	R1			
	R2	Scenariusz istniejący: DOS + CAR/PAC: 0,00% PEM + CAR/PAC: 50,00% DUR + OLA + CAR/PAC: 50,00% CAR/PAC:0,00% Scenariusz nowy:		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok	II rok	
	R3	Scenariusz istniejący: DOS + CAR/PAC: 0,00% PEM + CAR/PAC: 50,00% DUR + OLA + CAR/PAC: 50,00% CAR/PAC:0,00% Scenariusz nowy: [REDACTED]	Scenariusz istniejący: DOS + CAR/PAC: 0,00% PEM + CAR/PAC: 50,00% DUR + OLA + CAR/PAC: 50,00% CAR/PAC:0,00% Scenariusz nowy: [REDACTED]	
Względna intensywność dawki	RDI0	RDI dla DOS [REDACTED]		Rozdz. 2.7.2, Analiza ekonomiczna [12]
	RDI1	RDI nie uwzględniona w obliczeniach (RDI=100%)		
Rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia	SubT0	Na podstawie danych z badania RUBY		Rozdz. 2.7.2, Analiza ekonomiczna [12]
	SubT1	[REDACTED]		

Jak w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej:

Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do mediany FU IA1, następnie rozkład log-logistyczny, PFS na podstawie oceny badacza

AE0 Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do mediany FU IA2, następnie rozkład log-normalny, dostosowanie danych dla CAR/PAC uwzględniające brak stosowania immunoterapii w kolejnej linii leczenia

Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania leczenia u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do końca FU, następnie krzywa Weibulla, z uwzgl. wskaźnika ukończenia cyklu leczenia

Dane o efektywności z analizy ekonomicznej

Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do mediany FU IA1, **następnie rozkład log-normalny**, PFS na podstawie oceny badacza

AE1 Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do mediany FU IA2, następnie rozkład log-normalny, dostosowanie danych dla CAR/PAC uwzględniające brak stosowania immunoterapii w kolejnej linii leczenia

Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania leczenia u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do końca FU, następnie krzywa Weibulla, z uwzgl. wskaźnika ukończenia cyklu leczenia

AE2 Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do mediany FU IA1, następnie rozkład log-logistyczny, PFS na podstawie oceny badacza

Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: Krzywa KM do mediany FU IA2, następnie rozkład log-normalny, dostosowanie danych dla CAR/PAC uwzględniające brak stosowania immunoterapii w kolejnej linii leczenia

Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania leczenia u pacjentek stosujących DOS + CAR/PAC oraz CAR/PAC: **Krzywa Weibulla**, z uwzgl. wskaźnika ukończenia cyklu leczenia

Rozdz. 2.7.2, Analiza ekonomiczna [12]

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 49.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
FIGO_1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
FIGO_2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N3	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_S1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_S2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
FL1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
R1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
R2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
R3	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
RD11	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
SubT1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
AE1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
AE2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				

A.2.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 50.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
FIGO_1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
FIGO_2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
N3	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_S1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_S2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
MSS_2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
FL1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
R1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
R2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
R3	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
RD11	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
SubT1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
AE1	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				
AE2	Wydatki na DOS				
	Wydatki całkowite				

A.2.4. Podsumowanie

A.3. Przegląd doniesień naukowych dotyczących epidemiologii raka endometrium

W celu odnalezienia danych dotyczących epidemiologii raka endometrium dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [32]. Przeszukania dokonano 26 września 2025 r. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(endometrial OR endometrium) AND (neoplasm or neoplasms or cancer or cancers or tumor or tumors or tumour or tumours or carcinoma)	61 098
#2	poland or polish	493 232
#3	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	7 203 464
#4	#1 AND #2 AND #3	347
Data przeszukania: 26.09.2025 r.		

W ramach przeszukania łącznie odnaleziono 347 publikacji. Po analizie abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 42 publikacje.

W dniu 30 września 2025 roku dokonano także przeszukania w Polskiej Bibliotece Lekarskiej GBL zawężając przeszukiwanie do publikacji z lat 2015-2025 dotyczących raka endometrium. W ramach tego przeszukania odnaleziono 22 pozycji literaturowych (Tabela 52).

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – baza GBL

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	rak endometrioidalny AND 2015-2025	22

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
Data przeszukania 30.09.2025 r.		

Ostatecznie do analizy włączono następujące publikacje: Lee 2020 [33], CG Atlas 2013 [34], Więckowska 2015 [17], Chmyłko 2010 [19], Stachowicz 2021 [20], Ozgul 2018 [21], Serkies 2013 [24], Sorbe 2009 [27], Sorbe 2011 [28], Rychlik 2020 [25], Matei 2019 [35], Michalak 2020 [23], Gottwald 2010 [22], Bidziński 2007 [26], Wysocki 2019 [36] oraz Konopka 2007 [37], Makker 2022 [38], Byron 2012 [39], Lorenzi 2020 [6] oraz Chacon 2024 [40].

Powyżej wymienione badania zawierają dane dotyczące:

- stopnia zaawansowania nowotworu,
- częstości występowania nawrotów choroby,
- odsetka pacjentek z dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS.

A.3.1. Stopień zaawansowania nowotworu

Dane zagraniczne

W ramach przeszukania literatury odnaleziono 2 publikacje raportujące stopień zaawansowania raka endometrium: Lee 2020 [33] oraz CG Atlas 2013 [34]. Publikacja Lee 2020 analizowała fenotypy hipermutacyjne w nowotworach ze stabilnością mikrosatelitarną z dwóch zbiorów danych, w tym 515 próbek pacjentek z rakiem endometrium raportujące stopnie zaawansowania choroby ze zbioru CG Atlas. Badanie CG Atlas 2013 analizowało próbki DNA 288 pacjentek z rakiem endometrialnym z 2012 roku. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentek w danym stadium zaawansowania w skali FIGO oraz procentowy rozkład pacjentek w stadium FIGO I-II oraz III-IV (Tabela 53). Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II wyniósł od 72% do 79%, a w stopniu FIGO III-IV wyniósł od 21% do 28%. Powyższe wyniki są spójne, natomiast warto zauważyć, że analizowane dane w obydwóch publikacjach pochodzą z jednego zbioru danych (w przypadku publikacji Lee 2020 nie jest podany okres, z którego próbki pacjentek zostały poddane badaniu).

Tabela 53.
Stopień zaawansowania raka endometrium – dane zagraniczne

Źródło	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania	
		FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I-II	FIGO III-IV
Lee 2020 [33]	515	319	50	119	27	71,7%	28,3%
CG Atlas 2013 [34]	288	207	21	50	10	79,2%	20,8%

Dane polskie

Z przeszukania niesystematycznego danych polskich odnaleziono dwie pozycje zawierające podział pacjentek z rakiem endometrium na stopnie zaawansowania choroby w skali FIGO. W publikacji Więckowska 2015 [17] przedstawiono skorygowane dane KRN rozkładu zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy w latach 2010-2012 (Tabela 54) Udział pacjentek w stopniu FIGO I-II wyniósł średnio 74%, a w stopniu FIGO III-IV – 26% (średnia z lat 2010-2012).

Tabela 54.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy – Więckowska 2015 [17]

Rok	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
		FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
2010	6 000	944	3 589	764	703	15,7%	59,8%	12,7%	11,7%
2011	6 337	1 105	3 600	894	738	17,4%	56,8%	14,1%	11,6%
2012	6 386	1 263	3 443	923	757	19,8%	53,9%	14,5%	11,9%
2010-2012	18 723	3 312	10 632	2 581	2 198	17,7%	56,8%	13,8%	11,7%

W publikacji Chmyłko 2010 [19] analizowano dane 1 060 pacjentek, które w latach 1982-2001 były poddane leczeniu z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w różnych ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania choroby według FIGO w momencie rozpoznania choroby została podana dla 1 045 pacjentek (Tabela 55). Udział pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, a w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) stanowił 16%.

Tabela 55.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Chmyłko 2010 [19]

Źródło	Lata leczenia	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w danym stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
			FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Chmyłko 2010 [19]	1982-2001	1 045	715	161	137	32	68,4%	15,4%	13,1%	3,1%

W publikacji Stachowicz 2021 [20] analizowano dane 394 pacjentek, u których w latach 2012-2020 w trzech polskich ośrodkach wykonano USG transwaginalne z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy. Raka endometrium zdiagnozowano u 236 pacjentek i dla tej grupy została podana częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania choroby według FIGO w momencie rozpoznania choroby (Tabela 56). Udział pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, a w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) stanowił 16%.

Tabela 56.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Stachowicz 2021 [20]

Źródło	Lata leczenia	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w danym stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
			FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Stachowicz 2021 [20]	2012-2020	236	152	47	30	7	64,4%	19,9%	12,7%	3,0%

A.3.2. Częstość występowania nawrotu choroby

Dane zagraniczne

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono publikację Ozgul 2018 [21] zawierającą dane dotyczące odsetka nawrotów pacjentek w początkowym stadium zaawansowania (FIGO II) raka endometrium leczonych operacyjnie w I linii terapii. W badaniu uwzględniono dane 250 pacjentek leczonych w latach 2002-2015 w Turcji. Odsetek nawrotów po 5 latach obserwacji wyniósł 11,6% (Tabela 57).

Tabela 57.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Ozgul 2018 [21]

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Ozgul 2018 [21]	FIGO II	250	29	11,6 %	5 lat

W pracy przeglądowej Serkies 2013 [24] zebrano badania III fazy dotyczące pooperacyjnego leczenia endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO I-II). W trzech badaniach, w których pacjentki miały zastosowaną radioterapię pooperacyjną, zostały przedstawione dane informujące o wznowach (Tabela 58). Odsetek nawrotów w stadium FIGO I wyniósł od 4% do 8%, a w stadium FIGO I-II ok. 13%.

Tabela 58.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii – Serkies 2013

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
ASTE / EN.5 2009 [29]	FIGO IA, IC, IIA	905	13,2%	5 lat
Sorbe 2009 [27]	FIGO IA, IB	645	4%	brak danych
Sorbe 2011 [28]	FIGO I	527	8%	brak danych

Można przyjąć, że średnia ważona częstości występowania nawrotów z badań Sorbe 2009 [27] oraz Sorbe 2011 [28] odpowiada pacjentkom w stopniu zaawansowania FIGO I (6%). Z kolei wartość 13,2% z publikacji ASTE / EN.5 2009 przypisano pacjentkom w stopniu FIGO II (Tabela 59).

Tabela 59.**Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii w stopniu zaawansowania FIGO I i FIGO II wyznaczone na podstawie publikacji Serkies 2013**

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentek z nawrotem po leczeniu operacyjnym i radioterapii	Źródło
FIGO I	6%	Sorbe 2009 (FIGO IA, IB), Sorbe 2011 (FIGO I)
FIGO II	13,2%	ASTE / EN.5 2009 (FIGO IA, IC, IIA)

Badanie Rychlik 2020 [25] obejmowało dane z 4 ośrodków hiszpańskich oraz 1 francuskiego i dotyczyło jedynie pacjentek z rakiem endometrium o średnim ryzyku nawrotu w stadium FIGO I. Przeprowadzone zostało w latach 2000-2018 (Tabela 60). Do badania włączono 477 pacjentek, a nawrót choroby wystąpił u 13% z nich.

Tabela 60.**Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Rychlik 2020 [16]**

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Rychlik 2020 [16]	FIGO I	477	61	12,9%	5 lat

Oprócz powyższych publikacji odnaleziono badanie kliniczne III fazy Matei 2019 [35] przeprowadzone w latach 2008-2017. Populację badania stanowiły kobiety w wieku 18 lat lub starsze, u których wystąpił rak endometrium w stopniu zaawansowania według FIGO III lub IVA dowolnego podtypu histologicznego lub u których wystąpił rak jasnokomórkowy lub surowiczy w I lub II stopniu zaawansowania według FIGO I-II i zostało u nich przeprowadzone leczenie operacyjne w ciągu 8 tygodni przed przystąpieniem do badania. Cele badania było porównanie efektywności adjuwantowej chemioradioterapii w porównaniu z adjuwantową chemioterapią u tych pacjentek. Po 5-letnim okresie obserwacji brak nawrotu obserwowano u 59% pacjentek z ramienia chemioradioterapii oraz 58% u pacjentek z ramienia chemioterapii, co przekłada się na odsetek pacjentek z nawrotami wynoszący odpowiednio 41% i 42%. Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II stanowił tylko 2% badanej populacji, a 98% pacjentek w badaniu było w stopniu FIGO III-IVA. Z tego powodu publikacja Matei 2019 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Dane polskie

W przeszukaniu odnaleziono publikacje Michalak 2020 [23] oraz Gottwald 2010 [22], na podstawie których możliwe było oszacowanie odsetka nawrotów po leczeniu operacyjnym pacjentek we wczesnym stadium (FIGO I-II) raka endometrium. W badaniu Michalak 2020 wzięło udział 419 pacjentek leczonych operacyjnie z powodu raka endometrium w latach 2010-2012. Kwalifikacja do leczenia uzupełniającego opierała się na wynikach badania patomorfologicznego zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Po 5-letnim okresie obserwacji odsetek nawrotów wyniósł 21,3% w stopniu FIGO I oraz 41,8% w stopniu FIGO II (Tabela 61). W publikacji Gottwald 2010 przeprowadzono retrospektywny przegląd 142 pacjentek z rakiem endometrium po operacji leczonych

radioterapią/chemioterapią w latach 2002-2004 w Łodzi, w tym 114 pacjentek w stadium zaawansowania FIGO I-II. Odsetek nawrotów po 5 letnim okresie obserwacji wśród pacjentek wyniósł 6,3% w stopniu FIGO I oraz 27,8% w stopniu FIGO II (Tabela 61).

Tabela 61.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – dane polskie

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Okres obserwacji
Michalak 2020 [23]	FIGO Ia	112	32	28,6%	5 lat
	FIGO Ib	216	38	17,6%	
	FIGO II	91	38	41,8%	
	FIGO Ia-Ib	328	70	21,3%	
	FIGO Ia-II	419	108	25,8%	
Gottwald 2010 [22]	FIGO I	96	6	6,3%	5 lat
	FIGO II	18	5	27,8%	
	FIGO I-II	114	11	9,6%	

W publikacji Chmyłko 2010 [19] (rozdz. A.3.1) dla części pacjentek podano dane dotyczące występowania wznów nowotworowych w zależności od stadium zaawansowania choroby. Pacjentki, u których występował nawrót choroby, leczone były operacyjnie, operacyjnie z radioterapią lub wyłącznie radioterapią. Dane liczbowe pacjentek ze wznową w początkowym stadium zaawansowania (FIGO I-II) raka błony śluzowej trzonu macicy zostały przedstawione w poniżej tabeli (Tabela 62). Średni odsetek nawrotów wyniósł 5,7% w stopniu FIGO I oraz 21,9% w stopniu FIGO II.

Tabela 62.
Odsetek wznów nowotworowych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii – Chmyłko 2010 [19]

Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek ze wznową	Liczba pacjentek bez wznowy	Odsetek nawrotów
FIGO I	27	447	5,7%
FIGO II	25	89	21,9%
FIGO I-II	52	536	8,8%

Do badania Bidziński 2007 [26] włączono 203 chorych na raka błony śluzowej macicy, spośród 241 leczonych od 1 stycznia 2001 do 31 grudnia 2003 w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie, u których na podstawie klasyfikacji klinicznej, przed rozpoczęciem leczenia, ustalono stopień zaawansowania I według FIGO. U 29 pacjentek (14%) nastąpił nawrót choroby (Tabela 63). Spośród wszystkich chorych w badaniu jedynie 223 były operowane, pozostałe ze względu na zły stan ogólny zakwalifikowano do niechirurgicznych sposobów terapii (głównie radioterapii).

Tabela 63.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Bidziński 2007 [26]

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Bidziński [15]	FIGO I	203	29	14,3%	Średni czas obserwacji: 43 miesiące

A.3.3. Odsetek pacjentek z pMMR/MSS

Dane zagraniczne

W ramach przeszukania literatury odnaleziono publikację Makker 2022 [38], która prezentowała wyniki badania klinicznego III fazy KEYNOTE-775. Populację stanowili pacjenci z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym nowotworem endometrium po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie. Do badania włączono 827 pacjentek z 21 krajów leczonych w latach 2018 – 2020. Wśród 697 badanych pacjentek stwierdzono chorobę z pMMR (84% pacjentek), natomiast u 130 pacjentek wykryto chorobę z dMMR, co stanowiło 16% badanej grupy (Tabela 65).

Publikacja Byron 2012 [39] badająca mutacje genów w raku endometrium zestawiała dane pacjentek odnośnie niestabilności mikrosatelitarnej. Zbadano 466 próbek guzów pacjentek leczonych operacyjnie w latach 1991-2006 w USA. Obecność MSI stwierdzono u 34% pacjentek biorących udział w badaniu (Tabela 64). Na tej podstawie wyznaczono, że stabilność mikrosatelitarna (MSS) występowała u 66% pacjentek.

Tabela 64.
Odsetek pacjentek z MSI oraz MSS – Byron 2012 [39]

Źródło	Populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI	Odsetek MSI	Liczba pacjentek z MSS	Odsetek MSS
Byron 2012 [39]	ogólna	466	158	33,9%	308	66,1%
	FIGO I-II	386	129	33,4%	257	66,6%
	FIGO III-IV	80	29	36,3%	51	63,8%

Częstość występowania MSI-H została raportowana z kolei w badaniach Lee 2020 [33] oraz CG Atlas 2013 [34] (rozdz. A.3.1).

W ramach badania Lee 2020 [33] analizowano 2 podgrupy pacjentek z rakiem endometrium – 515 pacjentek z badania The Cancer Genome Atlas (TCGA) PanCancer oraz 188 pacjentek z kohorty MSK-IMPACT (Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC]). Dla łącznej liczby badanych z rakiem endometrium w publikacji Lee 2020, odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 26%, u pozostałych 74% pacjentek stwierdzono MSS (Tabela 66).

W ramach publikacji CG Atlas 2013 [34] przedstawiono dane The Cancer Genome Atlas Research Network dla 373 pacjentek z rakiem endometrium, zgodnie z którymi odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 34%, MSI-L 5%, a MSS – 60%. U 1% pacjentek stwierdzono nieokreślony status stabilności mikrosatelitarnej (Tabela 66).

W publikacji Chacon 2024 [40] przedstawiono dane z badania SENECA, w którym retrospektywnie przeanalizowano dane od 2139 kobiet z rakiem endometrium w stadiach I-II w 66 ośrodkach w 16 krajach. Odsetek pacjentek z dMMR wynosił 27,2% (Tabela 65).

Najbardziej kompleksowym źródłem danych o częstości występowania dMMR/MSI-H wśród pacjentek z rakiem endometrium był przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [6], zajmujący się epidemiologią nowotworów z dMMR i MSI-H. Na podstawie metaanalizy danych z 26 publikacji wyznaczono odsetek pacjentek z dMMR w populacji ogólnej raka endometrium, który wyniósł 25% (skumulowane dane dla 5 248 pacjentek z rakiem endometrium) (Tabela 65). Z kolei metaanaliza 27 publikacji wykazała, że odsetek pacjentek z MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium wynosi 26% (skumulowane dane dla 6 813 pacjentek z rakiem endometrium) (Tabela 66). W przeglądzie oszacowano również częstość występowania MSI-H w początkowym (FIGO I-II) oraz zaawansowanym stadium (FIGO III-IV), który wyniósł odpowiednio 27% i 29%. Odsetki te są wyższe niż dla populacji ogólnej, ale warto jednak zaznaczyć, że w tym przypadku do metaanalizy zostało włączonych tylko kilka badań (4 dla stadium FIGO I-II oraz 3 dla stadium FIGO III-IV). Przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [6] uznano zatem za główne źródło danych dotyczące występowania dMMR/MSI-H w populacji pacjentek z rakiem endometrium. Na podstawie danych raportowanych w publikacji Lorenzi 2020 wyznaczono odsetki pacjentek z pMMR/MSS jako dopełnienie odsetków pacjentek z dMMR/MSI-H.

Tabela 65.
Odsetek pacjentek z dMMR oraz pMMR – dane zagraniczne

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z dMMR	Odsetek dMMR	Liczba pacjentek z pMMR	Odsetek pMMR
Makker 2022 [38]	Zaawansowane/nawrotowe	827	130	15,7%	697	84,3%
Lorenzi 2020 [6]	Ogólna	5 248	1 302	24,8%	3946 ^b	75,2% ^b
Chacon 2024 [40]	Wczesne stadium raka endometrium ^a	2139	581	27,2%	1558 ^b	72,8% ^b

a) populację pacjentek w badaniu określono jako pacjentki we wczesnym stadium raka endometrium (stopień FIGO 2009 I-II), jednak zgodnie z raportowaną charakterystyką dla 9% pacjentek wskazano stadium III – IV

b) wyznaczone jako dopełnienie liczebności/odsetka pacjentek z dMMR

Tabela 66.
Odsetek pacjentek z oraz bez MSI-H – dane zagraniczne

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI-H	Odsetek MSI-H	Odsetek MSS
Lee 2020 [33]	Ogólna	703	180	25,6%	74,4%
CG Atlas 2013 [34]	Ogólna	373	127	34,0%	59,8% ^a

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI-H	Odsetek MSI-H	Odsetek MSS
Lorenzi 2020 [6]	Ogólna	6 813	1 773	26,0%	74,0% ^b
	FIGO I-II	1 360	374	27,5%	72,5% ^b
	FIGO III-IV	109	32	29,4%	70,6% ^b

a) Odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 34%, MSS – 60%, MSI-L – 5% odsetek pacjentek o nieokreślonym statusie stabilności mikrosatelitarnej – 1%

b) wyznaczone jako dopełnienie liczebności/odsetka pacjentek z MSI-H

Dane poglądowe

Publikacja Bidziński 2011 [41] prezentuje poglądowy zakres występowania MSI z podziałem na typy raka endometrium: Typ I rak endometrioidalny (80% wśród raka endometrium) oraz typ II rak nie-endometrioidalny (20% wśród raka endometrium). Zgodnie z publikacją niestabilność mikrosatelitarna może występować u 20%–40% pacjentek z rakiem endometrium typu I i tylko u 0%–5% pacjentek z rakiem endometrium typu II (Tabela 67).

Tabela 67.
Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI/MSS – dane polskie

Źródło	Status	Typ I raka endometrium	Typ II raka endometrium
Bidziński 2011 [41]	MSI	20%-40%	0%-5%
	MSS ^a	60%-80%	95%-100%

a) wyznaczone jako dopełnienie odsetków pacjentek z MSI

W publikacji Wysocki 2019 [36] w części omawiającej raka trzonu macicy została zawarta informacja dotycząca dMMR. Zaraportowano, że zaburzenia naprawy niesparowanych zasad występują u około 15% chorych na zaawansowanego raka trzonu macicy (Tabela 68).

Tabela 68.
Odsetek pacjentek z rakiem trzonu macicy z dMMR oraz pMMR– dane polskie

Źródło	Stadium	Odsetek dMMR	Odsetek z pMMR ^a
Wysocki 2019 [36]	Zaawansowane	15%	85%

a) wyznaczone jako dopełnienie odsetka pacjentek z dMMR

Dane polskie

W publikacji Konopka 2007 [37] przedstawiono wyniki badania obejmującego próbki 56 guzów endometrium i krwi obwodowej uzyskane od tych samych kobiet, które przeszły operację raka endometrium w latach 2002-2004 w Warszawie i we Wrocławiu. Częstość występowania MSI została określona na 32% w badanej grupie, czyli w tylu przypadków guz wykazywał niestabilność w co najmniej 2 z 9 markerów (Tabela 69). Nie wyszczególniono, u jakiego odsetka wystąpiła wysoka niestabilność mikrosatelitarna.

Tabela 69.
Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z oraz bez MSI – dane polskie

Źródło	Stadium/Typ	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI	Odsetek MSI	Odsetek MSS
Konopka 2007 [37]	FIGO I-IV	56	18	32,1%	67,9% ^a

a) wyznaczone jako dopełnienie odsetka pacjentek z MSI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

		Przebieg choroby				Wyniki badań				
		Wzrost	Ciepota	Ciepota	Ciepota	Wzrost	Ciepota	Ciepota	Ciepota	Ciepota
Wzrost										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									
Ciepota										
1	1									
	2									
	3									
Ciężar ciała										
1	1									
	2									
	3									
Temperatura ciała										
1	1									
	2									
	3									

