



Wniosek o objęcie refundacją
leku **Jemperli (dostarlimab)**
w ramach programu lekowego
B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium
(ICD-10: C54)”
Analiza weryfikacyjna

OTOW.423.2.1.2025

Data ukończenia: 16 stycznia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o, AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 90, 11927)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o, MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o, AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a –4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907, 1192)²⁾.

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BGCS	Brytyjskie Towarzystwo Nowotworów Ginekologicznych
BIC	Kryterium bayesowskie Schwartz
BICR	Ocena niezależnej komisji (blinded independent central review)
CAR	Karboplatyna
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (mismatch repair deficient)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
DOS	Dostarlimab
EC	Rak endometrium
ECOG	Skala wg Eastern Cooperative Oncology Group określająca stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-CO30	30-elementowa skala jakości życia u pacjentów z nowotworami.
EOT	Zakończenie terapii (end of treatment)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, zawiera pytania dotyczące możliwości chodzenia, samoobsługi, codziennej aktywności, bólu i dyskomfortu, lęku i depresji.
ESGO	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
ESP	Europejskie Towarzystwo Patologii
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEARS	FDA Adverse Event Reporting System
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	Parametr pozwalający ocenić wydolność funkcjonowania nerek
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHC	Badanie immunohistochemiczne
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
mAb	Humanizowane przeciwciała monoklonalne
MD	różnica średnich (mean difference)
MD	Różnica średnich (mean difference)
mITT	Grupa pacjentów, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę leku
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (microsatellite instability-high)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAC	Paklitaksel
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PEM	Pembrolizumab
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
Pt	Platyna
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2025 poz. 1557)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907, 1192)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
5. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2. Wyniki analizy progowej	43
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości	43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	47
6. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	49
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	49
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	51
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	51
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	51
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	53

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	54
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	56
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	57
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	60
10.	Źródła	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.10.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1891.2025.21.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jemperli (dostarlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991449872
- Wnioskowane wskazanie:
w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach po zakończeniu chemioterapii.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wnioskodawca

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Oceniana interwencja zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego ma być stosowana w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach po zakończeniu chemioterapii.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Jemperli jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obejmuje:



Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Jemperli

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.,					Bezpłatnie	0
Z RSS						Bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

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

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

Źródło: Opracowanie analityczne AOTMiT nr: WS.4220.3.2021

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, ang. *lymphovascular space invasion*). Wyniki leczenia pacjentek z rakiem endometrium są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometrioidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania. Chore z rozpoznanym typem I nowotworu mają lepsze rokowanie. Ważne jest też zróżnicowanie nowotworu: bardziej zróżnicowane lepiej rokują. Podobnie jest

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

Źródło: APD wnioskodawcy

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

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

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

Źródło: APD wnioskodawcy

Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR) to proces, który odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stabilności genomu poprzez korygowanie błędów zaistniałych przy replikacji i rekombinacji genów, powodujących powstawanie niesparowanych zasad. Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI). Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H) opisuje stan zwiększonej niestabilności genetycznej, w którym obserwuje się zmienność długości mikrosatelit oraz podwyższoną częstość mutacji w ich obrębie.

Fenotyp dMMR/MSI-H rozpoznaje się u ok. 25% pacjentek z pierwotnym rakiem endometrium. Występujący w pozostałej grupie fenotyp pMMR/MSS charakteryzuje się prawidłową funkcją systemu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR), co skutkuje stabilnym profilem mikrosatelitarnym komórek nowotworowych.

Źródło: APD wnioskodawcy

Liczebność wnioskowanej populacji

Według danych NFZ w latach 2021–2025 (dane dla 2025 r. pochodzą z okresu do 01.2026 r.) liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C56 (nowotwór złośliwy trzonu macicy) mieściła się w zakresie od 229 do 445 pacjentek. Liczbę pacjentek w latach 2021–2025 w oparciu o dane NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczba pacjentek z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w okresie 2021 – 2025, u których sprawozdano dany kod [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 09.01.2026 r.)]

Kod wg ICD-10	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025*
C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy	106	141	136	123	118
C54.0 Dolna część macicy	8	18	13	12	4
C54.1 Błona śluzowa macicy	36	44	63	69	45
C54.2 Mięśniówka macicy	11	16	10	9	4
C54.3 Dno macicy	1	3	1	0	1
C54.8 Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy	20	28	20	3	22
C54.9 Trzon macicy, bliżej nieokreślony	122	157	171	165	105

*aktualność danych: 10.2025 r.

Według danych NFZ w latach 2021–2025 liczba nowych przypadków z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 mieściła się w zakresie od 245 do 371 pacjentek. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zapadalność wg danych NFZ - liczba nowych pacjentek z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w okresie 2021 – 2025, u których sprawozdano dany kod [Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 09.01.2026 r.)]

Kod wg ICD-10	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025*
C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy	74	115	93	89	87
C54.0 Dolna część macicy	8	15	11	9	2

Kod wg ICD-10	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025*
C54.1 Błona śluzowa macicy	33	43	57	66	41
C54.2 Mięśniówka macicy	11	15	8	9	3
C54.3 Dno macicy	1	1	1	0	1
C54.8 Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy	19	27	47	30	19
C54.9 Trzon macicy, bliżej nieokreślony	112	149	154	142	92

*aktualność danych: 10.2025 r.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentek leczonych w ramach PL B.148 w latach 2023–2025 w podziale na substancje czynne. W 2025 r. liczba pacjentek objętych programem lekowym B.148 wyniosła łącznie (dla całego PL, niezależnie od substancji czynnej, linii leczenia oraz statusu MRR) 316 pacjentek.

Tabela 4. Liczba pacjentek leczona w ramach programu lekowego B.148 w latach 2023-2025 [Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 09.01.2026 r.)]

Substancja czynna	2023	2024	2025*
Dostarlimab	3	126	275
Pembrolizumab	0	12	41
Durwalumab	0	0	0
Olaparyb	0	0	0

*aktualność danych: 10.2025 r.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie wśród opcji terapeutycznych, wskazywanych w wytycznych klinicznych, w leczeniu pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium rekomenduje się zastosowanie immunoterapii (dostarlimab, pembrolizumab oraz durwalumab) w skojarzeniu z chemioterapią, tj. karboplatyna i paklitaksel, a następnie w monoterapii (natomiast durwalumab z olaparybem). W wytycznych wskazuje się również na samą chemioterapię z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu.

Technologie alternatywne wskazywane przez wnioskodawcę obejmują pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem a następnie w monoterapii, durwalumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem i olaparybem oraz chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu. Należy zauważyć, że wnioskodawca w analizie wpływu na budżet nie uwzględnił przejmowania rynku przez wnioskowaną terapię od schematu karboplatyna/paklitaksel.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano jedną opinię eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego oraz jedno stanowisko Prezeski Polskiego Towarzystwa Stowarzyszenia Ruchu Onkologicznego PARS – p. Elżbiety Kozik. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Bidziński populację pacjentek leczonych wnioskowaną terapią w przypadku objęcia jej refundacją oszacował na ok. 650 pacjentek, jednocześnie wskazując, że: *ok. 70% subpopulacji z pMMR/MSI-H będzie ciągle leczona chemioterapią*. Wg prof. Bidzińskiego: *„odpowiedź na leczenie uzyskuje nie więcej niż 40% populacji leczonej w ten sposób”*. W ocenie eksperta: *„Obecnie nie ma problemów z dostępnością do leczenia, refundacją czy rozliczaniem chemio czy hormonoterapii ale są to metody o stosunkowo niskiej skuteczności”*, a immunoterapię *„w tej chwili można stosować tylko u chorych u których nie można potwierdzić dMMR”*.

Prof. Bidziński zwrócił również uwagę, że potencjalnym problemem związanym ze stosowaniem ocenianej technologii jest brak powszechnego obowiązku wykonywania testów na MSI lub dMMR przez ośrodki diagnozujące i leczące chirurgicznie tych chorych, natomiast badanie molekularne powinno być standardem i jego wykonanie powinno być podstawą do rozliczenia procedury terapeutycznej.

Z opinii Prezeski Polskiego Towarzystwa Stowarzyszenia Ruchu Onkologicznego PARS – p. Elżbiety Kozik wynika, że największym problemem związanym ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia jest fakt, iż obecnie tylko niewielka grupa pacjentek z rakiem endometrium ma dostęp do refundowanych opcji leczenia, dlatego tak ważne jest rozszerzenie dostępnych terapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne RUBY, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Ponadto w ramach uzupełnienia analiz włączono 2 pierwotne badania z randomizacją: NRG-GY018 (oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium) i DUO-E (oceniające skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem z/ bez olaparybu w porównaniu do placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium), w celu przeprowadzenia porównania dostarlimabu do pembrolizumabu oraz durwalumabu.

Wyniki porównania bezpośredniego DUR+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC – RCT RUBY

Mediana okresu obserwacji dla OS w populacji pMMR/MSS wyniosła 37,5 (zakres: 31,2; 49,5) miesiąca (data odcięcia: 22.09.2023 r.).

W populacji pMMR/MSS nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach OS między ramionami leczenia (HR=0,79 (95%CI: 0,60; 1,04) p=0,0493). Mediana OS w grupie interwencji wyniosła 34 miesiące, a w grupie porównawczej 27 miesięcy. Według wnioskodawcy „*obserwowana różnica w medianie OS (34 vs 27 mies.) wskazuje na potencjalnie istotne znaczenie kliniczne*”. Prawdopodobieństwo OS w 24. i 36. miesiącu, w grupie pacjentek leczonych dostarlimabem było równe odpowiednio: 66,5% i 48,6%, a w grupie pacjentek leczonych placebo odpowiednio: 53,2% i 41,9%. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami leczenia na korzyść interwencji potwierdzono w następujących podgrupach populacji ITT: ≥ 65 r.ż., rasy białej, z regionu Ameryki Północnej, chorujących na raka endometrioidalnego, bez wcześniejszej radioterapii miednicy oraz z nawrotem choroby. Brak istotnych statystycznie różnic wyników OS pomiędzy grupą interwencji oraz komparatora odnotowano m.in. wśród pacjentek młodszych niż 65 r.ż, z regionu geograficznego Europy czy z chorobą pierwotną III i IV stopnia lub brakiem choroby.

W populacji pMMR/MSS potwierdzono istotną statystycznie różnicę w wynikach PFS między ramionami leczenia (HR=0,76 (95%CI: 0,59; 0,98) p=0,02). Mediana PFS w grupie interwencji wyniosła 9,9 miesiąca, a w grupie porównawczej 7,9 miesiąca. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wynik ten znajduje się blisko granicy istotności statystycznej (górna granica przedziału ufności równa 0,98). Istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami leczenia na korzyść interwencji potwierdzono m.in. w następujących podgrupach populacji ITT: ≥ 65 r.ż., rasy białej, z regionu Ameryki Północnej, statusie pMMR/MSS, dMMR/MSI-H i pochodnym dMMR czy z nawrotem i chorobą pierwotną IV stopnia. Brak istotnych statystycznie różnic wyników PFS pomiędzy grupą interwencji oraz komparatora odnotowano m.in. wśród pacjentek młodszych niż 65 r.ż, z regionu geograficznego Europy czy z chorobą pierwotną III stopnia lub brakiem choroby.

Wśród pacjentek leczonych dostarlimabem ORR wyniósł 68,1%, z czego 23,3% stanowiły odpowiedzi całkowite, a 44,8% odpowiedzi częściowe. Wśród pacjentek przyjmujących placebo ORR wyniósł 63,4%, z czego CR potwierdzono w 19,3% przypadków, a PR w 44,1% przypadków. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł odpowiednio 90,2% i 87,6% w grupie interwencji oraz komparatora. Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy, nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy między ramionami leczenia w zakresie ORR, CR oraz DCR.

Mediany DOR w populacji pMMR/MSS przyjmującej DOS+CAR/PAC oraz PLC+CAR/PAC były równe odpowiednio: 8,6 (95%CI: 6,9; 13,1) miesiąca i 6,3 (4,4; 6,9) miesiąca. Odsetek pacjentek z DOR większym lub równym 12 miesięcy wyniósł 34,2% wśród chorych leczonych dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią i 21,6% wśród chorych leczonych placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Wynik RR, oszacowany przez wnioskodawcę, dla porównania odsetków pacjentek z DOR ≥ 12 mies., był równy 1,59 (95%CI: 1,01; 2,49). Różnica w wynikach była istotna statystycznie na korzyść dostarlimabu.

Wyniki porównania DOS+CAR/PAC vs PEM+CAR/PAC i DOS vs DUR+OLA+CAR/PAC

Nie przedstawiono wyników porównania pośredniego pomiędzy dostarlimabem a durwalumabem w zakresie PFS, ze względu na fakt braku wyników takiego porównania w metaanalizie sieciowej opisaną w AWA Imfinzi i Lynparza.

Analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki porównania DOS+CAR/PAC vs PEM+CAR/PAC i DOS vs DUR+OLA+CAR/PAC

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie w oparciu o naiwne zestawienie danych.

W żadnym z badań RCT nie potwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia AEs ogółem i AEs prowadzących do zgonu w wyniku leczenia immunoterapią w porównaniu do placebo. Natomiast w przypadku AEs ≥ 3 . stopnia, prowadzących do przerwania leczenia, SAEs, i irAES, we wszystkich badaniach różnica między ramieniem interwencji i komparatora była istotna statystycznie na niekorzyść interwencji, tj. DOS+CAR/PAC, PEM+CAR/PAC i DUR+OLA+CAR/PAC ($RR > 1$).

Analiza ekonomiczna

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w miejsce CAR+PAC jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania wnioskowanej terapii z tym komparatorem wyniósł ok. 476 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz ok. [REDACTED] z RSS. Wartość ICUR bez RSS przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, [REDACTED]. Oszacowana progowa cena zbytu netto leku Jemperli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania DOS+CAR+PAC vs PAC+CAR, jest równy wysokości progu opłacalności (244 821 zł/QALY) wynosi [REDACTED] i jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto uwzględniającej RSS.

Ponadto w przyjętym horyzoncie czasowym stosowanie terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w wariantcie uwzględniającym RSS jest [REDACTED]. W wariantcie bez RSS wnioskowana terapia jest droższa od komparatorów (o ok. [REDACTED] od PEM+CAR+PAC i o ok. [REDACTED] od DUR+OLA+CAR+PAC).

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej CUA wskazują, że w wariancie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo, że wnioskowana terapia jest technologią efektywną kosztowo względem terapii CAR + PAC, wyniosło [REDACTED].

W opinii analityków AOTMiT wnioskowanie o przewadze klinicznej terapii DOS+CAR+PAC nad chemioterapią CAR+PAC w subpopulacji pacjentek z pMMR/MSS związane jest ze znaczną niepewnością (uzyskane wyniki w badaniu RUBY wskazują na brak IS różnic pomiędzy DOS+CAR/PAC a PLC+CAR/PAC w zakresie przeżycia całkowitego, a uzyskany wynik w zakresie redukcji ryzyka progresji w porównaniu z PLC+CAR/PAC znajduje się blisko granicy istotności statystycznej), a jak zaznaczył wnioskodawca: „wyniki dotyczące podgrupy pMMR/MSS mają charakter analiz eksploracyjnych i powinny być interpretowane z należytą ostrożnością”.

Ponadto uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów ceny komparatorów (pembrolizumabu, durwalumabu oraz olaparybu) [REDACTED]

Wyniki tych obliczeń wskazują, że stosowanie terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem jest [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 lipca 2026 roku do 30 czerwca 2028 roku). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja pacjentek stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wyniesienie [REDACTED] pacjentek w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego wskazania, nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] i o ok. [REDACTED] odpowiednio w I. i II. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 50,1 mln PLN i ok. 92,3 mln PLN odpowiednio w I. i II roku refundacji bez uwzględnienia RSS.

Z perspektywy NFZ największy wpływ [REDACTED] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku refundacji z RSS ma wariant [REDACTED]

Przyjęcie wariantu [REDACTED] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku refundacji.

Z kolei, największy wpływ [REDACTED] wydatków inkrementalnych płatnika publicznego względem analizy podstawowej, w I. i II. roku refundacji z RSS ma wariant [REDACTED]

Przyjęcie wariantu [REDACTED] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej [REDACTED] w I. i II. roku refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej. Ponadto, w analizie wpływu na budżet jako komparator, obok schematów leczenia DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC, pozornie przyjęto schemat CAR+PAC. Jednak ze względu na przyjęcie zerowego udziału rynkowego schematu CAR+PAC w scenariuszu istniejącym należy uznać, że schemat CAR+PAC faktycznie nie stanowi komparatora w analizie wpływu na budżet. Należy zauważyć, że zapisy uzgodnionego programu lekowego przewidują, iż u pacjentek po leczeniu operacyjnym z guzem w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowiczych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej, możliwe jest zastosowanie wyłącznie terapii DOS+CAR/PAC. W konsekwencji w tej wąskiej populacji pacjentek właściwym komparatorem dla ocenianej technologii jest schemat CAR/PAC. Oznacza to, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej terapia DOS+CAR/PAC mogłaby potencjalnie przejmować udziały rynkowe jedynie od schematu CAR/PAC.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przesłanej opinii prof. Mariusz Bidziński wskazał, że *włączenie do programu lekowego chorych w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowiczych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej jest racjonalne.*

Analitycy Agencji nie zgłaszają dodatkowych uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2025), 1 rekomendację pozytywną warunkowo z Kanady (CDA-AMC 2025) oraz 1 rekomendację negatywną (PBAC 2025). W uzasadnieniu decyzji wydanej przez NICE podkreślono, że dostarlimab w połączeniu z karboplatiną i paklitaksem może wydłużyć czas do progresji choroby nowotworowej bardziej niż placebo w połączeniu z karboplatiną i paklitaksem natomiast wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentek w porównaniu z komparatorem jest niepewne. Autorzy kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC, wskazują na korzyść z dodania dostarlimabu do chemioterapii CAR+PAC w zakresie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego, jednocześnie zaznaczając, że aby refundacja leku była efektywna kosztowo konieczna jest obniżka ceny produktu Jemperli. W negatywnej rekomendacji australijskiej agencji PBAC zwrócono uwagę, że przedstawione dowody nie potwierdzają wyraźnej korzyści klinicznej w subpopulacji pMMR, a bardziej dojrzałe dane z badania klinicznego RUBY dotyczące całkowitego przeżycia (OS) nie wykazały istotnej poprawy w tej subpopulacji.

Ponadto w 2025 roku francuska Agencja HAS podtrzymała zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym rakiem endometrium, u których nie występuje niedobór w układzie naprawy niezgodności zasad/niestabilności mikrosatelitarnej (pMMR/MSS) lub których status w odniesieniu do tego niedoboru jest nieznany, wskazując przede wszystkim niezaspokojoną potrzebą zdrowotną oraz na brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu.

Odnaleziono również ocenę leku Jemperli na stronach niemieckich agencji G-BA/IQWiG (Niemcy), które wskazują na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w ocenianym wskazaniu.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jemperli, dostarlimab, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872
Kod ATC	L01XC40 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Droga podania	Produkt Jemperli jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Produkt Jemperli należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1 i hamuje interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do reaktywacji czynności limfocytów T, takich jak proliferacja, produkcja cytokin i aktywność cytotoksyczna. Dostarlimab nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1. W badaniach na modelach myszy syngenicznych hamowanie czynności PD-1 prowadziło do zmniejszonego wzrostu nowotworów
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach po zakończeniu chemioterapii.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1538/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (EC) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Produkt leczniczy 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 platinę
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Jemperli, Program lekowy B.148.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) <https://ptgo.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) <https://www.esgo.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google oraz Google Scholar.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.01.2026 roku i ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 21.04.2021 roku. Uwzględniono 5 dokumentów (PTGO 2025, ESMO 2022, ESGO-ESTRO-ESP 2025, NCCN 2025 oraz SITC 2023).

Zgodnie z informacjami zawartymi w uwzględnionych wytycznych klinicznych, w ocenianym wskazaniu zalecane jest stosowanie immunoterapii w postaci inhibitorów PD-1 i PD-L1 (dostarlimab, durwalumab i pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią, tj. karboplatiną i paklitakselem, a następnie immunoterapią w monoterapii

(w skojarzeniu z olaparybem w przypadku durwalumabu) (PTGO 2025, ESGO-ESTRO-ESP 2025, NCCN 2025), a także chemioterapia z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu (ESMO 2022, SITC 2023).

Dodatkowo w przypadku pacjentek, u których potwierdzono ekspresję HER2 rekomenduje się leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem (ESGO-ESTRO-ESP 2025, NCCN 2025, SITC 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGO 2025 (Polska)	W dokumencie przedstawiono aktualizację wytycznych opublikowanych w 2023 r., dotyczących leczenia raka endometrium. <u>I linia leczenia systemowego – 2023 r:</u> - W przypadkach raka endometrioidalnego o wysokim stopniu złośliwości i raka niendometrioidalnego (surowiczego, jasnokomórkowego, mięsakoraka) preferowanym schematem leczenia była karboplatyna w połączeniu z paklitakselem (siła dowodów IIA; stopień zalecenia 1). - W przypadkach raka surowiczego HER2-dodatniego zalecano dodanie trastuzumabu do karboplatyny w połączeniu z paklitakselem (siła dowodów IIA; stopień zalecenia 1). <u>I linia leczenia systemowego – aktualizacja 2025 r:</u> - W przypadkach nowotworów endometrioidalnych i nieendometrioidalnych o wysokim stopniu złośliwości (surowicznych, jasnokomórkowych, mięsakoraków) początkowym leczeniem powinna być obecnie immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie terapia podtrzymująca w postaci immunoterapii zamiast samej chemioterapii [siła dowodów IIA, IIA, IIA, IIA] (stopień zalecenia 1): terapia początkowa – inhibitory PD-1, PD-L1: dostarlimab, pembrolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem co 3 tygodnie przez 6–8 cykli; terapia podtrzymująca: immunoterapia w monoterapii/ w skojarzeniu w zależności od inhibitora: dostarlimab podawany co 6 tygodni do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, ale nie dłużej niż przez 26 cykli; - pembrolizumab podawany co 6 tygodni do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, ale nie dłużej niż przez 14 cykli; - durwalumab podawany co 4 tygodnie, jako monoterapię w przypadku raka endometrium MMRd lub w połączeniu z olaparybem w przypadku raka endometrium MMRp do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <i>Stopień zalecenia:</i> 1 – dowody o sile I lub II, konsensus ekspertów (zgodyność ≥85% członków grupy opracowującej zalecenia); 2A – dowody o sile III, konsensus ekspertów (zgodyność ≥85% członków grupy opracowującej zalecenia); 2B – dowody o sile IV lub V i konsensus ekspertów lub dowody o sile III i brak konsensusu; 3 – każda siła dowodu, gdy grupa opracowująca jednogłośnie uważa, że procedura może być stosowana w określonych warunkach, ale nie jest odpowiednia.
ESGO-ESTRO-ESP 2025 (Europa)	<u>Zalecenia dotyczące I linii terapii systemowej w przypadku nieoperacyjnego raka endometrium w stadium III/IV lub nawrotowego raka endometrium bez wcześniejszej chemioterapii, z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej (w tym pacjentki z chorobą resztkową po operacji):</u> - Należy wziąć pod uwagę status MMR w celu ustalenia wyboru terapii pierwszego rzutu. Pacjentkom z nowotworami MMRd należy zaproponować inhibitor punktu kontrolnego (np. dostarlimab, durwalumab lub pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyną i paklitakselem, a następnie inhibitory punktu kontrolnego jako terapię podtrzymującą (I, A). - Pacjentkom z nowotworami nie MMRd, charakteryzującymi się szybkim wzrostem lub objawami choroby, należy zaproponować chemioterapię karboplatyną i paklitakselem (I, A). Można rozważyć zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie inhibitorów punktów kontrolnych jako terapii podtrzymującej (np. dostarlimab lub pembrolizumab) lub inhibitorów punktów kontrolnych w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie inhibitorów punktów kontrolnych i inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej (np. durwalumab i olaparyb) (I, B). - Jeśli chemioterapia jest przeciwwskazana u pacjentek z chorobą nawrotową bez MMRd i wcześniejszą chemioterapią w ramach leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego, można rozważyć pembrolizumab w skojarzeniu z lewatynibem (III, C). - Jeśli inhibitory punktów kontrolnych (z inhibitorami PARP lub bez) są przeciwwskazane u pacjentek z guzem HER2 3+ (silna nadekspresja), można rozważyć zastosowanie karboplatyny i paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem (II, B). - Standardowy schemat chemioterapii obejmuje sześć cykli karboplatyny i paklitakselu (I, A). <i>Poziom dowodów:</i> I – Dowody pochodzące co najmniej z jednego, dużego RCT o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – Dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność; III – Dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych; IV – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych; V – Dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Sila zaleceń:</i> <i>A – Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</i> <i>B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i> <i>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub niekorzystnymi skutkami (np. zdarzeniami niepożądanymi lub kosztami), opcjonalne;</i> <i>D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane;</i> <i>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, zawsze niezalecane.</i>
ESMO 2022 (Europa)	W wytycznych nie odniesiono się do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem, a następnie dostarlimabem w monoterapii, we wnioskowanym wskazaniu. <u>Leczenie systemowe raka endometrium – rekomendacje:</u> • Standardowym leczeniem pierwszego rzutu (chemioterapia) jest karboplatyna AUC 5–6 w skojarzeniu z paklitaksem 175 mg/m² co 21 dni przez 6 cykli [I, A]. <i>Jakość dowodów</i> <i>I – Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</i> <i>II – Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</i> <i>III – Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</i> <i>IV – Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</i> <i>V – Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</i> <i>Sila zalecenia</i> <i>A – Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</i> <i>B – Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</i> <i>C – Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</i> <i>D – Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i> <i>E – Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i>
NCCN 2025 (USA)	<u>Pierwotne lub adjuwantowe leczenie systemowe raka endometrium:</u> • Preferowane: ○ pembrolizumab + karboplatyna i paklitaksel (stopień zaawansowania III–IV, z wyjątkiem mięsakoraków) (kategoria 1); ○ dostarlimab + karboplatyna i paklitaksel (stopień zaawansowania III–IV) (kategoria 1); ○ durwalumab + karboplatyna i paklitaksel (stopień zaawansowania III–IV, nowotwory dMMR) (kategoria 1); ○ trastuzumab + karboplatyna i paklitaksel (stopień zaawansowania III–IV, HER2-dodatni rak surowiczy lub mięsakorak) (kategoria 2A); ○ bewacyzumab + karboplatyna i paklitaksel (stopień zaawansowania III–IV) (kategoria 2A); ○ karboplatyna i paklitaksel (kategoria 2A). • Inne rekomendowane: ○ durwalumab/karboplatyna/paklitaksel + durwalumab/olaparyb (stopień zaawansowania III–IV, nowotwory pMMR) (kategoria 2B). <u>I linia leczenia nawrotowego raka endometrium:</u> • Preferowane: ○ pembrolizumab + karboplatyna i paklitaksel (z wyjątkiem mięsakoraków) (kategoria 1); ○ dostarlimab + karboplatyna i paklitaksel (kategoria 1); ○ durwalumab + karboplatyna i paklitaksel (nowotwory dMMR) (kategoria 1); ○ trastuzumab + karboplatyna i paklitaksel (HER2-dodatni rak surowiczy lub mięsakorak) (kategoria 2A); ○ karboplatyna i paklitaksel (kategoria 2A, dla mięsakoraka: kategoria 1). • Inne rekomendowane: ○ karboplatyna + docetaksel (kategoria: 2A); ○ bewacyzumab + karboplatyna i paklitaksel (kategoria: 2A); • Użyteczne w określonych okolicznościach: ○ pMMR: ▪ durwalumab/karboplatyna/paklitaksel + durwalumab/olaparyb (stopień zaawansowania III–IV, nowotwory pMMR) (kategoria 2B); ○ terapia celowana po wcześniejszej neoadjuwantowej/adjuwantowej chemioterapii opartej na platynie: ▪ pMMR: pembrolizumab + lewantynib (kategoria 1); ▪ TMB-H: pembrolizumab (kategoria: 2A); ▪ MSI-H/dMMR: pembrolizumab, dostarlimab (kategoria: 2A). <u>Sila rekomendacji:</u> <i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;</i> <i>2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;</i> <i>2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN;</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej; Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników; Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem).
SITC 2023 (Międzynarodowe)	Dokumenty wytycznych dotyczy immunoterapii w nowotworach ginekologicznych, w tym raka endometrium. <u>Immunoterapia w leczeniu raka endometrium:</u> Rekomendacje: - W przypadku leczenia pierwszego rzutu nawracającego lub przerzutowego raka endometrium, karboplatyna w połączeniu z paklitaksemem, z trastuzumabem lub bez niego (w przypadku raka surowiczego endometrium HER2+) była standardową metodą leczenia w momencie publikacji wytycznych (jakość dowodów: 2). - Leki anti-PD-1 w połączeniu z karboplatyną i paklitaksemem wykazały statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczzonego raka endometrium w stadium III lub IV lub pierwszego nawrotu (po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej). Zaobserwowana korzyść była niezależna od statusu MMR (jakość dowodów: 2), jednak ta kombinacja nie była zatwierdzona przez FDA w momencie publikacji wytycznych. Jakość dowodów: - przeglądy systematyczne lub metaanalizy; - badanie RCT lub badanie obserwacyjne o spektakularnym efekcie; - nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie follow-up; - seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub historyczne badanie kontrolne; - mechanism-based reasoning.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu	Nie	„Jak wskazują wytyczne (...) terapią z wyboru dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium jest terapia lekami immunologicznymi podawanymi w skojarzeniu z chemioterapią z zastosowaniem karboplatyny (CAR) i paklitakselu (PAC). Część wytycznych przewiduje także stosowanie (...) CTH bez immunoterapii. Od października 2025 r. u pacjentek pMMR refundacji podlega terapia z zastosowaniem pembrolizumabu (+CAR/PAC a następnie w monoterapii) lub durwalumabu (+CAR/PAC a następnie +olaparyb). Finansowana ze środków publicznych niezmiennie pozostaje także CTH. Opcje te stanowią więc odpowiednie komparatory dla ocenianego schematu terapeutycznego.”	Wybór zasadny, zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym. W analizie wpływu na budżet jako komparator, obok schematów leczenia DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC, pozornie przyjęto schemat CAR+PAC. Jednak ze względu na przyjęcie udziału rynkowego schematu CAR+PAC na poziomie 0% w scenariuszu istniejącym należy uznać, że schemat CAR+PAC faktycznie nie został uwzględniony jako komparator w analizie wpływu na budżet.
Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksemem, a następnie terapia podtrzymująca pembrolizumabem	Tak		Wybór zasadny, zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym.
Durwalumab w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksemem, a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem i olaparybem	Tak		

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (oceniana technologia)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium pMMR/MSS, będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczone uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.	Inna populacja.	–
Interwencja	Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego	–	–
Komparatory	- Chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu; - pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w schemacie zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie olaparyb w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Inny komparator, w tym hormonoterapia lub chemioterapia obejmująca substancje inne niż wymienione.	–
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji (PFS); - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); - odpowiedź całkowita (CR); - wskaźnik kontroli choroby (DCR); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); - przeżycie wolne od drugiej progresji (PFS2); - kolejne linie leczenia; - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs), w tym jakość życia; - bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną. Dla porównania pośredniego / zestawienia naiwnego: - OS, - PFS,	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania		
Typ badań	- Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu względem komparatora, - Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo dostarlimabu względem komparatora, - Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono terapię złożoną z dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem.	- Opisy pojedynczych przypadków oraz prace uwzględniające ≤5 pacjentek, - Badania jednoramienne, - Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki jedynie dla dostarlimabu stosowanego w monoterapii	–
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, - Doniesienia konferencyjne, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego.	–	–

RWD – Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Data*).

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (technologie alternatywne: pembrolizumab i durwalumab)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Tożsama z kryteriami włączenia w przypadku przeglądu dotyczącego ocenianej technologii.	Inna populacja.	–
Interwencja	- Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i palitakselem, a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego; - duwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie olaparyb w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	–	–
Komparatory	- Chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu; - dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Inny komparator.	–
Punkty końcowe	Tożsame z kryteriami włączenia w przypadku przeglądu dotyczącego ocenianej technologii.	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe.	–
Typ badań	- Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, - Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo w porównaniu do dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem.	Badania, które nie umożliwiają porównania z ocenianą interwencją, w tym badania jednoramienne.	–
Inne kryteria	Tożsame z kryteriami włączenia w przypadku przeglądu dotyczącego ocenianej technologii.	–	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- RUBY – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

Ponadto włączono 13 przeglądów systematycznych (*Bartoletti 2024, Bogani 2024, Gouveia 2025, Huang 2024, Kaya 2025, Kim 2024, Mirza 2025, Ren 2025, Saad 2025, She 2024, Tang 2025, Villacampa 2025 i Zhu 2024*). Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych opisane zostały w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.01.2026 roku. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RUBY (NCT03981796) <i>Mirza 2023, Mirza 2023a, Powell 2024, Auranen 2024,</i> Źródło finansowania: GSK	- randomizowane (1:1), podwójnie zaślepione badanie III fazy; - wieloośrodkowe (169 ośrodków w 20 krajach, w tym w Polsce); - hipoteza: <i>superiority</i>; - mediana okresu obserwacji: <i>interim analysis 1</i> (IA1): 24,8 miesiąca (data odcięcia danych: 29.09.2022 r.); <i>interim analysis 2</i> (IA2): 37,2 mies. (data odcięcia danych: 22.09.2023 r.).	<u>Grupa interwencji:</u> Tygodnie 1–18: - dostarlimab w dawce 500 mg w skojarzeniu z karboplatiną AUC 5 mg/ml/min i paklitakselem w dawce 175 mg/m² p.c., podawane co 3 tygodnie. Tydzień 19–3 lat: - dostarlimab w dawce 1 000 mg, podawane co 6 tygodni/ do progresji, wystąpienia toksyczności, decyzji lekarza, wycofania zgody lub zgonu <u>Grupa komparatora:</u> Tygodnie 1–18: - placebo w skojarzeniu z karboplatiną AUC 5 mg/ml/min i paklitakselem w dawce 175 mg/m² p.c., podawane co 3 tygodnie. Tydzień 19–3 lat: - placebo, podawane co 6 tygodni/ do progresji, wystąpienia toksyczności, decyzji lekarza, wycofania zgody lub zgonu.	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - pacjentki w wieku ≥18 lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium; - pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium, z niskim potencjałem wyleczenia za pomocą radioterapii lub zabiegu chirurgicznego oraz spełnienie minimum jednego z następujących kryteriów: - choroba pierwotna w stopniu IIIA do IIIC1 możliwa do oceny lub pomiaru zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza, - pierwotna choroba w stadium IIIC1 z mięsakerakiem, rakiem jasnomórkowym, surowiczym lub o mieszanej histologii (zawierającym ≥10% mięsakeraka, raka jasnomórkowego lub surowiczego), - pierwotna choroba w stadium IIIC2 lub IV, - pierwszy nawrót choroby u pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo, - pierwszy nawrót choroby lub progresja ≥6 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową chemioterapią neoadjuwantową/adiuwantową; - EOCG 0 lub 1; - wyniki laboratoryjne wskazujące na odpowiednią funkcję narządów; - ujemny wynik testu ciążowego lub brak potencjału rozrodczego.	<u>Pierwszorzędowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), wg RECIST v.1.1.; - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Objective Response</i>, ORR), ocena badacza wg RECIST 1.1.; - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>, DOR), ocena badacza wg RECIST 1.1.; - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>, DCR) ocena badacza wg RECIST 1.1.; - jakość życia; - ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<u>Kryteria wykluczenia m.in.:</u> • pacjent otrzymał neoadjuwantową/ adjuwantową chemioterapię ogólnoustrojową z powodu choroby pierwotnej w III lub IV stopniu zaawansowania oraz: przed przystąpieniem do badania nie miał nawrotu lub progresji choroby lub nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii przed przystąpieniem do badania; • >1 nawrót raka endometrium; • wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2; • wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa w ciągu 21 dni lub w okresie < 5-krotności okresu półtrwania ostatniej terapii przed 1. dniem badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; • niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub przerzuty opon mózgowo-rdzeniowych; • nadwrażliwość na CAR, PAC lub DAR; • ciąża lub karmienie piersią.	

AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu; p.c. – powierzchnia ciała;

Ponadto w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w celu aktualizacji dowodów naukowych służących do przeprowadzenia porównania dostarlimabu do pembrolizumabu oraz durwalumabu. Do przeglądu włączono 2 pierwotne badania z randomizacją:

- NRG-GY018 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium;
- DUO-E – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem z/ bez olaparybu w porównaniu do placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową badań NRG-GY018 i DUO-E.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
NRG-GY018 (NCT03914612) <i>Eskander 2023, Eskander 2025, EPAR Keytruda</i> Źródło finansowania: Merck Sharp and Dohme	- randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepione badanie III fazy; - wieloośrodkowe (397 ośrodków w 5 krajach, badanie nie było prowadzone w Polsce); - hipoteza: <i>superiority</i>; - mediana okresu obserwacji: - analiza pośrednia: 7,9 mies. (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.); - analiza ad-hoc: 20,8 mies. (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.).	<u>Grupa interwencji:</u> - pembrolizumab w dawce 200 mg podawany co 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna w dawce 5 mg/ml/min przez 6 pierwszych cykli. Następnie pembrolizumab w dawce 400 mg podawany co 6 tygodni. <u>Grupa komparatora:</u> - placebo w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksel.	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - wiek ≥18 lat; - mierzalny rak endometrium w stadium III lub IVA lub mierzalny albo niemierzalny rak endometrium w stadium IVB lub nawracający rak endometrium (mierzalna choroba lub nie); - histopatologiczne potwierdzenie pierwotnego guza; - typ histopatologiczny nowotworu: gruczolakorak endometrioidalny, gruczolakorak surowicy, rak odróżnicowany lub niezróżnicowany, gruczolakorak jasnomórkowy, rak mieszany nabłonkowy, gruczolakorak nieokreślony inaczej; - u pacjentek z mierzalną chorobą zmiany zdefiniowane i monitorowane przez RECIST v1.1; - stan sprawności ECOG: 0, 1 lub 2; - odpowiednia funkcja hematologiczna, czynność nerek, wątroby, TSH w granicach normy; - ujemny wynik testu ciążowego w moczu lub surowicy. <u>Kryteria wykluczenia m.in.:</u> - wcześniejsza chemioterapia w leczeniu raka endometrium; - wcześniejsze leczenie przeciwciałem terapeutycznym anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 lub innymi podobnymi lekami; - pacjentki z leczonymi przerzutami do mózgu, u których badanie obrazowe po leczeniu ukierunkowanym na OUN wykazały progresję choroby; - niekontrolowane choroby współistniejące; - rozpoznana klinicznie istotna choroba wątroby, w tym aktywne wirusowe, alkoholowe lub inne zapalenie wątroby oraz marskość wątroby; - ciąża lub karmienie piersią.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (OS); - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); - czas trwania odpowiedzi (DOR); - jakość życia; - ocena bezpieczeństwa.
DUO-E (NCT04269200) <i>Westin 2024, Baurian 2024, Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a, EPAR Imfinzi</i> Źródło finansowania: AstraZeneca	- randomizowane (1:1), podwójnie zaślepione badanie III fazy; - wieloośrodkowe (202 ośrodki w 22 krajach, w tym w Polsce); - hipoteza: <i>superiority</i>; - mediana okresu obserwacji: - DUR + OLA + CAR/PAC / DUR + CAR/PAC: 15,4 mies.	<u>Grupy interwencji</u> <u>Faza chemioterapii:</u> - durwalumab podawany dożylnie w dawce 1120 mg, raz na 3 tygodnie; - karboplatyna: podawana w AUC wynoszącej 5–6 mg/ml×min, raz na 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m², raz na 3 tygodnie, przez 6 cykli leczenia.	<u>Kryteria włączenia m.in.:</u> - kobiety w wieku ≥18 lat; - histologicznie potwierdzona diagnoza nabłonkowego raka endometrium; dozwolone były wszystkie typy histologiczne, w tym mięsakoraki, z wyj. mięsaków; - rak endometrium w jednej z następujących kategorii: - nowo zdiagnozowana choroba w stadium III (mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST [wersja 1.1] po operacji lub biopsji diagnostycznej); - nowo zdiagnozowana choroba w stadium IV (niezależnie od statusu po operacji lub biopsji diagnostycznej);	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite (OS); - czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2) - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); - czas do zakończenia leczenia;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	PLC + CAR/PAC: 12,6 mies. (data odcięcia danych: 12.04.2024 r.)	<i>Faza leczenia podtrzymującego:</i> Ramię DUR+OLA+CAR/PAC: - durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie + olaparyb podawany w tabletkach 2 razy dziennie w dawce 300 mg; Ramię DUR+CAR/PAC: - durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie + placebo w tabletkach 2 razy dziennie. <u>Grupa komparatora:</u> <i>Faza chemioterapii:</i> - placebo dożylnie raz na 3 tygodnie; - karboplatyna: podawana w AUC wynoszącej 5–6 mg/ml×min, raz na 3 tygodnie, paklitaksel w dawce 175 mg/m² raz na 3 tygodnie, przez 6 cykli leczenia. <i>Faza leczenia podtrzymującego:</i> - placebo podawane dożylnie w dawce raz na 4 tygodnie + placebo podawane w tabletkach 2 razy dziennie.	- nawrót choroby (mierzalna lub niemierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1), w przypadku gdy możliwość wyleczenia samą operacją lub w połączeniu z innymi metodami jest mała; - brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego pierwszej linii. Dla pacjentek z chorobą nawrotową dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe tylko wtedy, gdy było ono podawane w kontekście adiuwantowym i upłynęło co najmniej 12 miesięcy od daty ostatniej dawki systemowego leczenia przeciwnowotworowego do daty kolejnego nawrotu; - stan sprawności ECOG 0 lub 1; - kobiety po menopauzie lub z dowodami na brak ciąży; - odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego; <u>Kryteria wykluczenia m.in.:</u> - niekontrolowana choroba współistniejąca; - przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego. - radioterapia obejmująca więcej niż 30% szpiku kostnego lub szerokie pole napromieniowania w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką ocenianego leku; - wcześniejsze leczenie inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP); - jakikolwiek wcześniejsze stosowanie terapii immunomodulacyjnej, w tym (ale nie ograniczając się do) innych przeciwciał anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych; - jakakolwiek równoczesna chemioterapia, terapia eksperymentalna, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka; - znana alergia lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki badane lub jakiegokolwiek składniki ocenianego leku; - ciąża lub karmienie piersią.	- jakość życia; - ocena bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 13.01.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość włączonych RCT przy użyciu narzędzia Cochrane, tj. RoB2. W badaniach RUBY, NRG-GY018, DUO-E ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniano jako niskie z zakresie wszystkich analizowanych domen.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy w zakresie RCT.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy):

- *Na etapie opracowywania niniejszej analizy nie były jeszcze dostępne wyniki finalne badania RUBY. Należy jednak podkreślić, że przedstawione wyniki pochodzą z analiz śródterminowych przewidzianych w protokole badania i przeprowadzonych zgodnie z predefiniowanymi założeniami statystycznymi. Jednocześnie badanie RUBY charakteryzuje się najdłuższym okresem obserwacji oraz najbardziej dojrzałymi danymi spośród uwzględnionych badań porównawczych – mediana okresu obserwacji wynosi 37,5 miesiąca, w porównaniu do około 15 miesięcy w badaniach dotyczących schematów PEM oraz DUR + OLA, dla których dostępne są jedynie wyniki wcześniejszych analiz śródkresowych.*
- *Pierwszorzędowe punkty końcowe badania RUBY obejmowały ocenę PFS w populacji ogólnej (ITT) oraz w podgrupie dMMR/MSI-H, a także ocenę OS w populacji ogólnej badania. W związku z tym wyniki dotyczące podgrupy pMMR/MSS mają charakter analiz eksploracyjnych i powinny być interpretowane z należytą ostrożnością. Jednocześnie, w niniejszej analizie uzupełniającą przedstawiono również wyniki w populacji ogólnej (ITT), stanowiące pierwszorzędową analizę badania, w której większość pacjentek (ok. 76%) należała do populacji pMMR/MSS. Wyniki uzyskane w populacji ITT wskazują na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa schematu DOS + CAR/PAC w szerokiej populacji pacjentek, która w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku mogłaby zostać objęta refundacją. Dla porównania, w badaniach dotyczących analizowanych komparatorów, tj. PEM oraz DUR+OLA, nie wykazano istotnej statystycznie poprawy OS w populacji ogólnej w porównaniu z PLC.*
- *W porównaniu z PLC+CTH w populacji pMMR/MSS zaobserwowano wyraźny trend na korzyść DOS+CTH w zakresie OS (HR = 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,0493). Choć przedział ufności obejmuje 1, co ogranicza możliwość jednoznacznej interpretacji statystycznej tego wyniku, obserwowana różnica w medianie OS (34 vs 27 mies.) wskazuje na potencjalnie istotne znaczenie kliniczne, przekraczające próg istotności klinicznej wskazywany przez ekspertów (6 mies.). Wyniki te należy jednak interpretować w kontekście korzystnych rezultatów analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT, omówionych powyżej.*
- *Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu DOS + CTH względem analizowanych komparatorów, tj. PEM + CTH oraz DUR + OLA + CTH. Biorąc pod uwagę heterogeniczność kluczowych badań dla poszczególnych schematów terapeutycznych, wiarygodność wyników porównania pośredniego w zakresie skuteczności oceniono jako ograniczoną, natomiast w odniesieniu do bezpieczeństwa przeprowadzenie formalnego porównania uznano za niezasadne. W związku z powyższym w analizie przedstawiono również naiwne zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.*
- *Brak dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo DOS stosowanego z CTH w ocenianej populacji stanowi potencjalne ograniczenie analizy. Należy jednak podkreślić, że ze względu na krótki czas od rejestracji terapii oraz trwające badanie RUBY, dostępność wyników z praktyki klinicznej na tym etapie jest ograniczona. Źródłem danych w niniejszej analizie klinicznej jest jednak randomizowane badanie kliniczne o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko*

błędu systematycznego wg RoB2), co zapewnia wysoką wiarygodność uzyskanych wyników. Doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej mogłyby stanowić dodatkowe źródło wspierające wnioskowanie, jednak ich brak nie wpływa istotnie na siłę dowodów ani na poziom niepewności oszacowań efektu.

Komentarz Analityków Agencji:

Do przedstawionej przez wnioskodawcę analizy klinicznej włączono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii względem komparatora w postaci placebo oraz chemioterapii karboplatiną i paklitaksemem. Pierwotny projekt badania miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią, w populacji pacjentek z nawrotowym lub pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium (populacja ITT) oraz w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)/ wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H). Należy podkreślić, iż analizy punktów końcowych w subpopulacji pacjentek pMMR/MSS miały charakter eksploracyjny.

Badanie RUBY wciąż trwa, a co za tym idzie brak jest dostępnych ostatecznych wyników badania. W związku z tym analiza kliniczna została oparta na wynikach analizy międzyokresowej.

W zakresie przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami leczenia w populacji pMMR/MSS. Jednocześnie wnioskodawca podkreśla „*potencjalne istotne znaczenie kliniczne*” (różnica w medianach OS wynosząca ok. 7 miesięcy).

W przypadku przeżycia wolnego od progresji potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść dostarlimabu, jednakże wynik HR znajdował się blisko granicy istotności statystycznej. Ponadto różnica w medianach PFS wyniosła ok. 2 miesiące, w związku z tym nie przekroczyła progu istotności klinicznej, o którym sam wnioskodawca wspomina interpretując wyniki związane z przeżyciem całkowitym.

W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami, wyniki analizy klinicznej należy interpretować z ostrożnością.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania bezpośredniego DUR+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC – RCT RUBY

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane z randomizowanego badania RUBY. Opisano wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych, tj. OS, PROs, PFS, ORR. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w rozdział 5. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego opisano na podstawie publikacji *Powell 2024*.

Mediana okresu obserwacji dla OS w populacji ITT wyniosła 37,2 (zakres: 31,0; 48,7) miesiąca, a w populacji pMMR/MSS 37,5 (zakres: 31,2; 49,5) miesiąca (data odcięcia: 22.09.2023 r.).

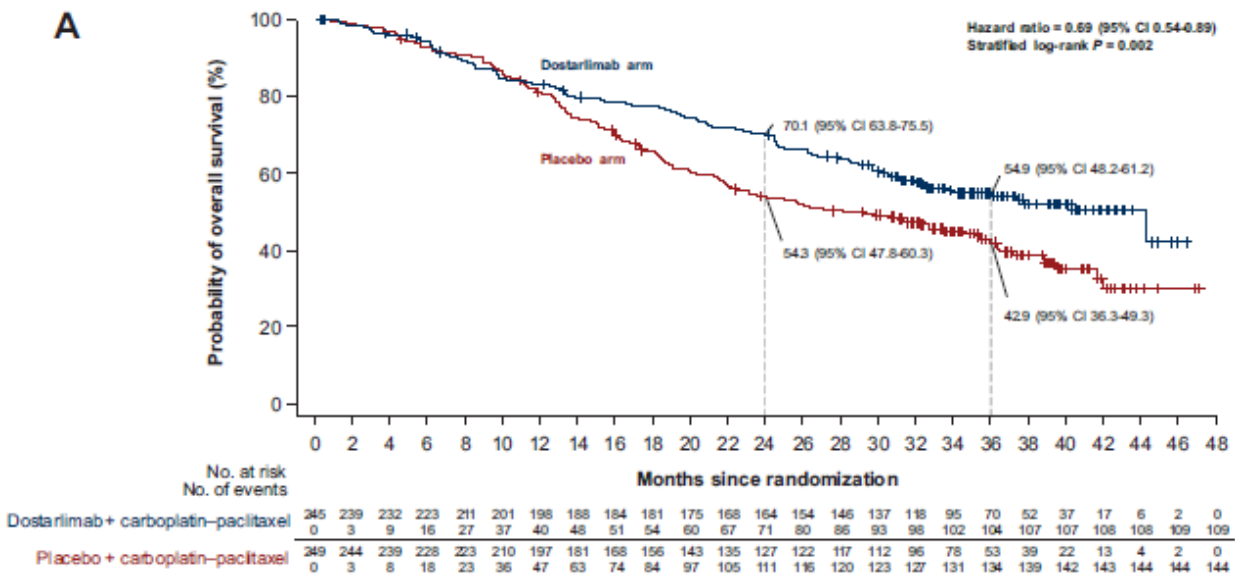
W populacji ITT potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji w zakresie przeżycia całkowitego (HR=0,69 (95%CI: 0,54; 0,89) p=0,002) odpowiadającą 31% redukcji ryzyka zgonu. Mediana OS w ramieniu DOS+CAR/PAC wyniosła 44,6 miesiąca, a w ramieniu PLC+CAR/PAC 28,2 miesiąca. Prawdopodobieństwo OS w 24. i 36. miesiącu w grupie pacjentek leczonych dostarlimabem było równe odpowiednio: 70,1% i 54,9%, a w grupie pacjentek leczonych placebo odpowiednio: 54,3% i 42,9%.

W populacji pMMR/MSS natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach OS między ramionami leczenia (HR=0,79 (95%CI: 0,60; 1,04) p=0,0493). Mediana OS w grupie interwencji wyniosła 34 miesiące, a w grupie porównawczej 27 miesięcy. Według wnioskodawcy „*obserwowana różnica w medianie OS (34 vs 27 mies.) wskazuje na potencjalnie istotne znaczenie kliniczne*”. Prawdopodobieństwo OS w 24. i 36. miesiącu, w grupie pacjentek leczonych dostarlimabem było równe odpowiednio: 66,5% i 48,6%, a w grupie pacjentów leczonych placebo odpowiednio: 53,2% i 41,9%.

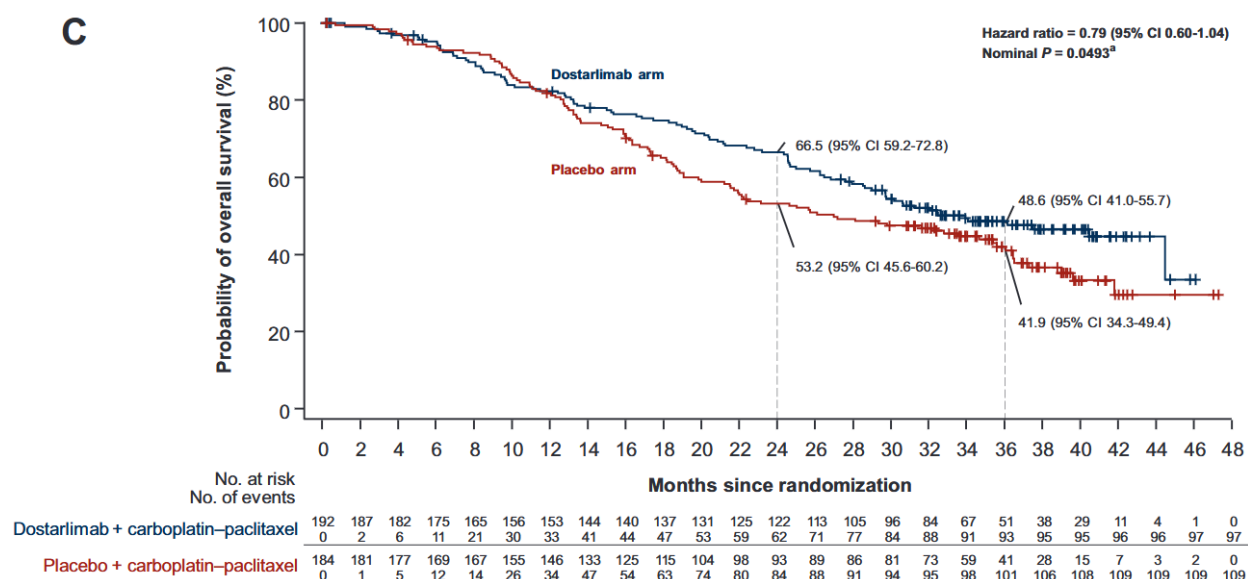
Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RUBY (źródło: AKL wnioskodawcy, Powell 2024)

Przeżycie całkowite (OS)	DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	HR (95%CI) DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	Wartość p
Populacja ITT				
Pacjenci ze zdarzeniem n/N (%)	109/ 245 (44,5)	144/ 249 (57,8)	0,69 (0,54; 0,89)	0,002
Mediana OS (95%CI) [miesiące]	44,6	28,2		
Prawdopodobieństwo OS w 24. miesiącu (95%CI) [%]	70,1 (63,8; 75,5)	54,3 (47,8; 60,3)	–	b.d.
Prawdopodobieństwo OS w 36. miesiącu (95%CI) [%]	54,9 (48,2; 61,2)	42,9 (36,3; 49,3)	–	b.d.
Populacja pMMR/MSS				
Pacjenci ze zdarzeniem n/N (%)	97/ 192 (50,5)	109/ 184 (59,2)		
Mediana OS (95%CI) [miesiące]	34,0	27,0	0,79 (0,60; 1,04)	0,0493
Prawdopodobieństwo OS w 24. miesiącu (95%CI) [%]	66,5 (59,2; 72,8)	53,2 (45,6; 60,2)	–	b.d.
Prawdopodobieństwo OS w 36. miesiącu (95%CI) [%]	48,6 (41,0; 55,7)	41,9 (34,3; 49,4)	–	b.d.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu RUBY, populacja ITT (źródło: Powell 2024)



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS w badaniu RUBY, populacja pMMR/MSS (źródło: AKL wnioskodawcy, Powell 2024)

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami leczenia na korzyść interwencji potwierdzono w następujących podgrupach populacji ITT: ≥ 65 r.ż., rasy białej, z regionu Ameryki Północnej, chorujących na raka endometrioidalnego, bez wcześniejszej radioterapii miednicy oraz z nawrotem choroby.

Brak istotnych statystycznie różnic wyników OS pomiędzy grupą interwencji oraz komparatora odnotowano m.in. wśród pacjentek młodszych niż 65 r.ż., z regionu geograficznego Europy czy z chorobą pierwotną III i IV stopnia lub brakiem choroby.

Szczegółowe analizy w podgrupach w zakresie wyników związanych z przeżyciem całkowitym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu RUBY – populacja ITT, analiza w podgrupach (źródło: AKL wnioskodawcy)

Podgrupa		DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	HR (95%CI)
		Pacjenci ze zdarzeniem n/ N		DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC
Wiek	< 65 lat	54/127	57/114	0,75 (0,52; 1,09)
	≥ 65 lat	55/118	87/135	0,66 (0,47; 0,93)
Rasa	Biała	82/189	104/191	0,72 (0,54; 0,97)
	Inna	27/56	40/58	0,57 (0,35; 0,93)
Region geograficzny	Ameryka Północna	69/171	112/187	0,55 (0,41; 0,74)
	Europa	40/74	32/62	1,15 (0,72; 1,83)
Typ histologiczny	Endometrioidalny	44/129	70/136	0,59 (0,41; 0,87)
	Inny	65/116	74/113	0,74 (0,53; 1,04)
Wcześniejsza radioterapia miednicy	Tak	17/41	27/45	0,62 (0,34; 1,13)
	Nie	92/204	117/204	0,70 (0,53; 0,92)
Status choroby	Nawrót	48/117	77/119	0,51 (0,36; 0,74)
	Pierwotna III st.	18/44	14/47	1,32 (0,66; 2,66)
	Pierwotna IV st.	43/84	53/83	0,78 (0,52; 1,17)
	Brak choroby	8/33	5/30	1,53 (0,50; 4,69)

Jakość życia – punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs)

Wyniki jakości życia opisano na podstawie [redacted]
[redacted]).
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji opisano na podstawie publikacji *Mirza 2023* oraz [redacted]
[redacted]

Mediana okresu obserwacji dla PFS w populacji ITT wyniosła [redacted] miesiąca.

W populacji ITT potwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji (HR=0,64 (95%CI: 0,51; 0,80) p<0,001). Mediana PFS w ramieniu DOS+CAR/PAC wyniosła 11,8 miesiąca, a w ramieniu PLC+CAR/PAC 7,9 miesiąca. Prawdopodobieństwo PFS w 24. miesiącu w grupie pacjentek leczonych dostarlimabem było równe 36,1%, a w grupie pacjentek leczonych placebo 18,1%.

W populacji pMMR/MSS również potwierdzono istotną statystycznie różnicę w wynikach PFS między ramionami leczenia (HR=0,76 (95%CI: 0,59; 0,98) p=0,02). Mediana PFS w grupie interwencji wyniosła 9,9 miesiąca, a w grupie porównawczej 7,9 miesiąca. Należy jednak zwrócić uwagę, iż wynik ten znajduje się blisko granicy istotności statystycznej (górna granica przedziału ufności równa 0,98). Prawdopodobieństwo PFS w 12. i 24. miesiącu, w grupie pacjentek leczonych dostarlimabem było równe odpowiednio: [redacted] i 28,4% (w ocenie BICR: [redacted]), a w grupie pacjentek leczonych placebo odpowiednio: [redacted] i 18,8% (w ocenie BICR: [redacted]).

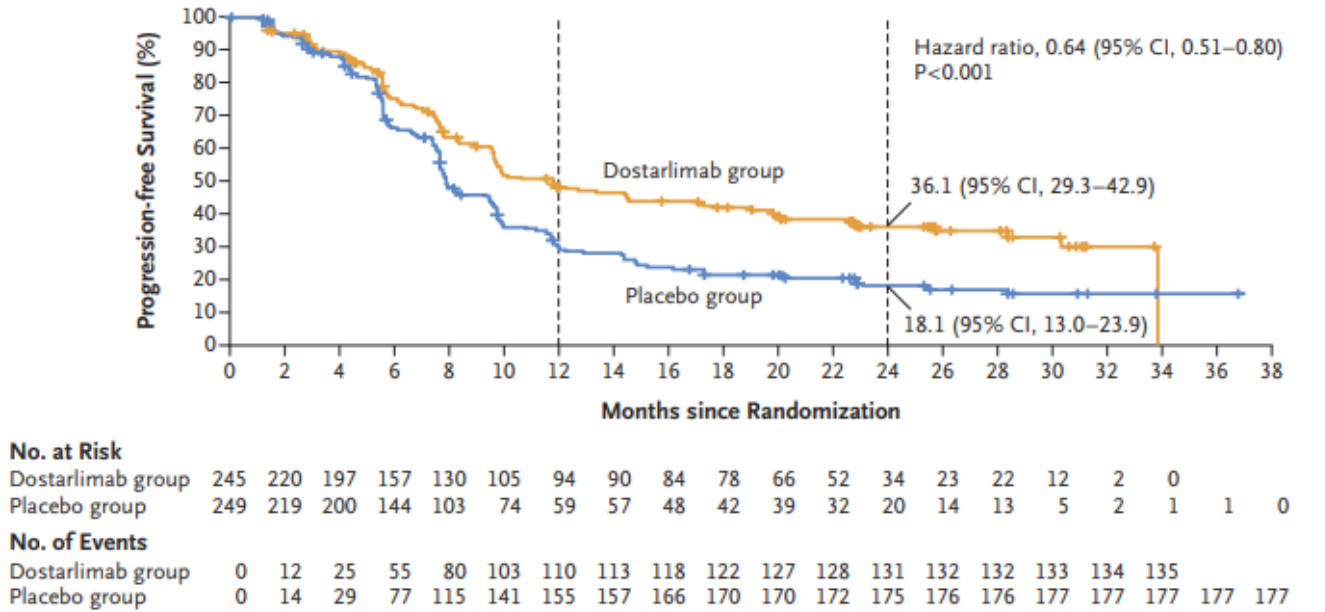
Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu RUBY (źródło: AKL wnioskodawcy)

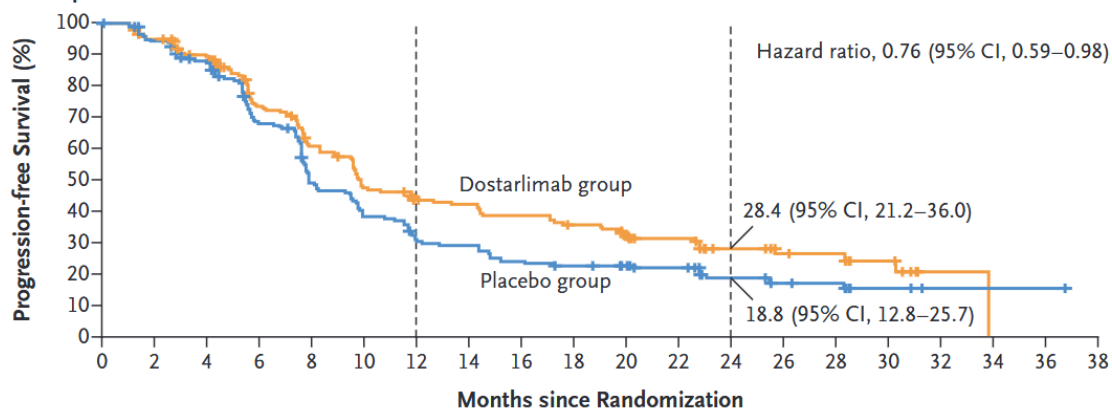
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	HR (95%CI) DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	Wartość p
Populacja ITT				
Pacjenci ze zdarzeniem n/N (%)	135/ 245 (55,1)	177/ 249 (71,1)	0,64 (0,51; 0,80)	<0,001
Mediana PFS (95%CI) [miesiące]	11,8 (9,6; 17,1)*	7,9 (7,6; 9,5)*		
Prawdopodobieństwo PFS w 24. miesiącu (95%CI) [%]	36,1 (29,3; 42,9)	18,1 (13,0; 23,9)	–	b.d.
Populacja pMMR/MSS				
Pacjenci ze zdarzeniem n/ N (%)	116/ 192 (60,4)	130/ 184 (70,7)	–	–
Ocena badacza				
Mediana PFS (95%CI) [miesiące]	9,9 (9,0; 13,3)	7,9 (7,6; 9,8)	0,76 (0,59; 0,98)	0,02
			–	–
Prawdopodobieństwo PFS w 24. miesiącu (95%CI) [%]	28,4 (21,2; 36,0)	18,8 (12,8;)	–	b.d.
Ocena BICR				

* Mediana PFS w populacji ITT zaczerpnięta z ChPL Jemperli (dostęp: 12.01.2026 r.).

B Overall Population



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu RUBY, populacja ITT (źródło: Mirza 2023)

C pMMR–MSS Population**No. at Risk**

Dostarlimab group	192	172	153	118	96	74	64	61	56	51	41	33	21	14	13	8	1	0	
Placebo group	184	162	146	110	77	60	47	45	37	34	31	25	16	11	10	3	1	1	0

No. of Events

No. of Events																			
Dostarlimab group	0	9	19	45	65	86	92	94	99	103	108	109	112	113	113	114	115	116	
Placebo group	0	10	22	53	83	100	112	114	122	124	124	125	128	129	129	130	130	130	130

Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu RUBY, populacja pMMR/MSS (źródło: AKL wnioskodawcy, Mirza 2023)

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami leczenia na korzyść interwencji potwierdzono m.in. w następujących podgrupach populacji ITT: ≥ 65 r.ż., rasy białej, z regionu Ameryki Północnej, statusie pMMR/MSS, dMMR/MSI-H i pochodnym dMMR czy z nawrotem i chorobą pierwotną IV stopnia.

Brak istotnych statystycznie różnic wyników PFS pomiędzy grupą interwencji oraz komparatora odnotowano m.in. wśród pacjentek młodszych niż 65 r.ż., z regionu geograficznego Europy czy z chorobą pierwotną III stopnia lub brakiem choroby.

Szczegółowe analizy w podgrupach w zakresie wyników związanych z przeżyciem wolnym od progresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w badaniu RUBY – populacja ITT, analiza w podgrupach (źródło: AKL wnioskodawcy)

Podgrupa		DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	HR (95%CI)
		Pacjenci ze zdarzeniem n/ N		DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC
Wiek	< 65 lat	69/127	72/114	0,78 (0,56; 1,08)
	≥ 65 lat	66/118	105/135	0,51 (0,38; 0,70)
Rasa	Biała	101/189	135/191	0,62 (0,48; 0,81)
	Inna	34/56	42/58	0,67 (0,42; 1,05)
Region geograficzny	Ameryka Północna	91/171	133/187	0,55 (0,42; 0,72)
	Europa	44/74	44/62	0,91 (0,60; 1,39)
Typ histologiczny	Endometrioidalny	64/130	89/136	0,65 (0,47; 0,90)
	Inny	71/115	88/113	0,60 (0,44; 0,82)
Status MMR/MSI	dMMR/MSI-H	19/53	47/65	0,33 (0,19; 0,57)
	pMMR/MSS	116/192	130/184	0,76 (0,60; 0,98)
	Pochodny status dMMR	19/53	47/63	0,31 (0,18; 0,54)
Wcześniejsza radioterapia miednicy	Tak	21/41	31/45	0,54 (0,41; 0,78)
	Nie	114/204	146/204	0,65 (0,51; 0,83)

Podgrupa		DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	HR (95%CI) DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC
		Pacjenci ze zdarzeniem n/ N		
Status choroby	Nawrót	68/117	89/119	0,56 (0,41; 0,78)
	Pierwotna III st.	21/45	21/47	1,03 (0,56; 1,89)
	Pierwotna IV st.	46/83	67/83	0,57 (0,39; 0,84)
	Brak choroby	12/33	12/30	1,16 (0,52; 2,59)

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie opisano na podstawie publikacji *Mirza 2023*.

W populacji ITT, u 212 pacjentek w ramieniu interwencji i u 219 pacjentek w ramieniu komparatora potwierdzono chorobę mierzalną wg RECIST 1.1.

Odsetek pacjentek, u których potwierdzono ORR, leczonych dostarlimabem w badaniu RUBY wyniósł 70,3%, z czego 25% stanowiły odpowiedzi całkowite, a 45,3% odpowiedzi częściowe. Wśród pacjentek przyjmujących placebo ORR wyniósł 64,8%, z czego CR potwierdzono w 19,6% przypadków, a PR w 45,2% przypadków. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł odpowiednio 90,1% i 87,7% w grupie interwencji oraz komparatora.

Mediana DOR w ramieniu DOS+CAR/PAC była równa 10,6 (95%CI: 8,2; 17,6) miesiąca, a w ramieniu PLC+CAR/PAC 6,2 (4,4; 6,7) miesiąca. Odsetek pacjentek z DOR większym lub równym 12 miesięcy wyniósł 34,2% wśród leczonych dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią i 21,6% wśród chorych leczonych placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Szczegóły dotyczące wyników związanych z odpowiedzią na leczenie w populacji ITT w badaniu RUBY przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu RUBY, populacja ITT (źródło: AKL wnioskodawcy, Mirza 2023)

Odpowiedź na leczenie	DOS+CAR/PAC N=212	PLC+CAR/PAC N=219
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) n (%), (95%CI)	191 (90,1) (85,3; 93,8)	192 (87,7) (82,6; 91,7)
Odpowiedź na leczenie (ORR) n (%), (95%CI)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)
Odpowiedź całkowita (CR) n (%), (95%CI)	53 (25,0)	43 (19,6)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%), (95%CI)	96 (45,3)	99 (45,2)
Choroba stabilna (SD) n (%), (95%CI)	42 (19,8)	49 (22,4)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana DOR (95%CI) [miesiące]	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)
Pacjentki z DOR ≥12 miesięcy n (%)	60 (40,3)	29 (20,4)
Prawdopodobieństwo DOR w 6. miesiącu (95%CI) [%]	69,4 (60,9; 76,4)	50,8 (42,2; 58,8)
Prawdopodobieństwo DOR w 12. miesiącu (95%CI) [%]	47,3 (38,6; 55,5)	22,6 (15,9; 30,0)
Prawdopodobieństwo DOR w 24. miesiącu (95%CI) [%]	38,0 (29,4; 46,5)	13,0 (7,5; 20,2)

W populacji pacjentek pMMR/MSS, u 163 pacjentek w ramieniu dostarlimabu i u 161 pacjentek w ramieniu placebo potwierdzono mierzalną chorobę wg RECIST 1.1.

Wśród pacjentek leczonych dostarlimabem ORR wyniósł 68,1%, z czego 23,3% stanowiły odpowiedzi całkowite, a 44,8% odpowiedzi częściowe. Wśród pacjentek przyjmujących placebo ORR wyniósł 63,4%, z czego CR potwierdzono w 19,3% przypadków, a PR w 44,1% przypadków. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł odpowiednio 90,2% i 87,6% w grupie interwencji oraz komparatora. Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy, nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy między ramionami leczenia w zakresie ORR, CR oraz DCR.

Mediany DOR w populacji pMMR/MSS przyjmującej DOS+CAR/PAC oraz PLC+CAR/PAC były równe odpowiednio: 8,6 (95%CI: 6,9; 13,1) miesiąca i 6,3 (4,4; 6,9) miesiąca. Odsetek pacjentek z DOR większym lub równym 12 miesięcy wyniósł 34,2% wśród chorych leczonych dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią

i 21,6% wśród chorych leczonych placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Wynik RR, oszacowany przez wnioskodawcę, dla porównania odsetków pacjentek z DOR ≥ 12 mies., był równy 1,59 (95%CI: 1,01; 2,49). Różnica w wynikach była istotna statystycznie na korzyść dostarlimabu.

Szczegóły dotyczące wyników związanych z odpowiedzią na leczenie w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniu RUBY, populacja pMMR/MSS (źródło: AKL wnioskodawcy, Mirza 2023)

Odpowiedź na leczenie	DOS+CAR/PAC N=163	PLC+CAR/PAC N=161	RR (95%CI) DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC*	RD (95%CI) DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC*
Wskaźnik kontroli choroby (DCR) n (%), (95%CI)	147 (90,2) (84,5; 94,3)	141 (87,6) (81,5; 92,2)	1,03 (0,95; 1,11)	0,03 (-0,04; 0,09)
Odpowiedź na leczenie (ORR) n (%), (95%CI)	111 (68,1) (60,4; 75,2)	102 (63,4) (55,4; 70,8)	1,07 (0,92; 1,26)	0,05 (-0,06; 0,15)
Odpowiedź całkowita (CR) n (%), (95%CI)	38 (23,3)	31 (19,3)	1,21 (0,79; 1,85)	0,04 (-0,05; 0,13)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%), (95%CI)	73 (44,8)	71 (44,1)	–	–
Choroba stabilna (SD) n (%), (95%CI)	36 (22,1)	39 (24,2)	–	–
Czas trwania odpowiedzi (DOR)^				
Mediana DOR (95%CI) [miesiące]	8,6 (6,9; 13,1)	6,3 (4,4; 6,9)	–	–
Pacjentki z DOR ≥ 12 miesięcy n (%)	38 (34,2)	22 (21,6)	1,59 (1,01; 2,49)	NNT = 8 (5; 131)
Prawdopodobieństwo DOR w 6. miesiącu (95%CI) [%]	66,8 (56,6; 75,1)	52,7 (42,4; 61,9)	–	–
Prawdopodobieństwo DOR w 12. miesiącu (95%CI) [%]	41,6 (31,7; 51,2)	23,8 (15,8; 32,8)	–	–
Prawdopodobieństwo DOR w 24. miesiącu (95%CI) [%]	28,4 (19,1; 38,4)	13,5 (7,1; 22,0)	–	–

* Obliczenia własne wnioskodawcy.

^ Analiza DOR przeprowadzona *post-hoc*.

Wyniki porównania DOS+CAR/PAC vs PEM+CAR/PAC i DOS vs DUR+OLA+CAR/PAC

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przeprowadzenie porównań z durwalumabem i pembrolizumabem. Wyniki skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii pochodzą z badania NRG-GY018, a durwalumabu w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią w porównaniu do chemioterapii pochodzą z badania DUO-E.

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy „Ocena trafności wewnętrznej i zewnętrznej badań kluczowych wskazała, że formalne, ilościowe porównanie pośrednie terapii nie jest w pełni zasadne ze względu na wysoki stopień obserwowanej heterogeniczności oraz niewystarczającą porównywalność populacji badanych, częstości wykonywania badań obrazowych, długości okresu obserwacji oraz zastosowanych analiz statystycznych. Wobec powyższych ograniczeń zaprezentowano porównanie naiwne, przy czym ocena kliniczna jest w głównym stopniu oparta na wynikach poszczególnych badań pierwotnych.”

Ponadto przedstawiono również wyniki porównania pośredniego. W zakresie porównania dostarlimabu i durwalumabu wyniki zaczerpnięto z analizy sieciowej (NMA), przeprowadzonej na potrzeby oceny wniosku refundacyjnego dla produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza (AWA Imfinzi i Lynparza nr OT.423.1.17.2025).

Zestawienie naiwne

W zakresie przeżycia całkowitego (OS) w żadnym z badań RCT różnica pomiędzy ramionami leczenia nie była istotna statystycznie w populacji pMMR. Natomiast w przypadku przeżycia wolnego od progresji (PFS) we wszystkich badaniach różnica między ramieniem interwencji i komparatora była istotna statystycznie na korzyść interwencji (HR>1).

W tabeli poniżej przedstawiono naiwne zestawienie wyników skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w populacji pMMR/MSS, uzyskane w badaniach RUBY, NRG-GY018 i DUO-E. Zestawienie naiwne wyników skuteczności w populacji ITT opisano w rozdz. 5.2.1.1. AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Zestawienie naiwne wyników OS i PFS w populacji pMMR/MSS – pembrolizumab, durwalumab i dostarlimab (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy Badanie		Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od progresji	
		Mediana OS (95%CI) [miesiące]	HR (95%CI)	Mediana PFS (95%CI) [miesiące]	HR (95%CI)
NRG-GY018	PEM+CAR/PAC N=289	28,9 (26,8; NR)	0,80 (0,59; 1,08)	11,4 (10,9; 15,1)	0,74 (0,60; 0,91)
	PLC+CAR/PAC N=299	28,7 (24,0; 34,6)		10,6 (8,7; 11,3)	
DUO-E	DUR+OLA+CAR/PAC N=191	NR (NR; NR)	0,69 (0,47; 1,00)	15,0 (12,4; 18,0)	0,57 (0,44; 0,73)
	PLC+CAR/PAC N=192	25,9 (25,1; NR)		9,7 (9,2; 10,1)	
RUBY	DOS+CAR/PAC N=192	34,0	0,79 (0,60; 1,04)	9,9 (9,0; 13,3)	0,76 (0,59; 0,98)
	PLC+CAR/PAC N=184	27,0		7,9 (7,6; 9,8)	

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Porównanie pośrednie

Nie przedstawiono wyników porównania pośredniego pomiędzy dostarlimabem a durwalumabem w zakresie PFS, ze względu na fakt braku wyników takiego porównania w metaanalizie sieciowej opisanej w AWA Imfinzi i Lynparza. Szczegóły obrazuje poniższa tabela.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego w populacji pMMR/MSS – pembrolizumab, durwalumab i dostarlimab (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy		HR (95%CI) DOS + CAR/PAC vs DUR + OLA + CAR/PAC
Przeżycie całkowite (OS)		1,06 (0,64; 1,76)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		b.d.

b.d. – brak danych.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy, wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu RUBY w populacji pMMR/MSS pozyskano. Profil bezpieczeństwa w populacji ITT został przedstawiony w Aneksie A.2. AKL wnioskodawcy.

Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Category	Item	Unit	Price	
			Unit Price	Total Price
Electronics	Smartphone	1	1200	1200
	Smartwatch	1	300	300
Clothing	T-shirt	2	20	40
	Jeans	1	50	50
Home Goods	Table	1	100	100
	Chair	4	25	100
Books	Fiction	5	10	50
	Non-fiction	3	15	45
Sports	Soccer Ball	1	15	15
	Yoga Mat	1	10	10
Travel	Hotel Room	1	100	100
	Flight Ticket	1	80	80
Food	Snack	10	5	50
	Beverage	5	10	50
Health	Supplement	1	10	10
	Medicine	1	10	10
Education	Textbook	1	15	15
	Reference Book	1	10	10
Automotive	Tire	4	10	40
	Oil	1	20	20
Garden	Shovel	1	10	10
	Rake	1	8	8
Pet Supplies	Dog Food	1	10	10
	Cat Food	1	8	8
Toys	Board Game	1	15	15
	Video Game	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Shampoo	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Stapler	1	5	5
Hobbies	Recipe Book	1	10	10
	Art Book	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	50
	Oil	1	20	20
Garden	Tools	1	10	10
	Plants	1	8	8
Pet Supplies	Food	1	10	10
	Accessories	1	8	8
Toys	Games	1	15	15
	Stuffed Animals	1	20	20
Beauty	Skincare	1	10	10
	Hair Care	1	5	5
Office Supplies	Paper	10	10	100
	Staplers	1	5	5
Hobbies	Books	1	10	10
	Art Supplies	1	15	15
Travel	Transportation	1	50	50
	Accommodation	1	20	20
Food	Drinks	5	10	50
	Meals	3	15	45
Health	Supplements	1	10	10
	Herbal Tea	1	5	5
Education	Textbooks	1	15	15
	Reference Books	1	10	10
Automotive	Parts	1	50	

Category	Metric 1	Metric 2	Metric 3	
			Sub-Metric A	Sub-Metric B
Category 1	Value 1.1	Value 1.2	Value 1.3	Value 1.4
Category 2	Value 2.1	Value 2.2	Value 2.3	Value 2.4
Category 3	Value 3.1	Value 3.2	Value 3.3	Value 3.4
Category 4	Value 4.1	Value 4.2	Value 4.3	Value 4.4
Category 5	Value 5.1	Value 5.2	Value 5.3	Value 5.4
Category 6	Value 6.1	Value 6.2	Value 6.3	Value 6.4
Category 7	Value 7.1	Value 7.2	Value 7.3	Value 7.4
Category 8	Value 8.1	Value 8.2	Value 8.3	Value 8.4
Category 9	Value 9.1	Value 9.2	Value 9.3	Value 9.4
Category 10	Value 10.1	Value 10.2	Value 10.3	Value 10.4
Category 11	Value 11.1	Value 11.2	Value 11.3	Value 11.4
Category 12	Value 12.1	Value 12.2	Value 12.3	Value 12.4
Category 13	Value 13.1	Value 13.2	Value 13.3	Value 13.4
Category 14	Value 14.1	Value 14.2	Value 14.3	Value 14.4
Category 15	Value 15.1	Value 15.2	Value 15.3	Value 15.4

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o przeprowadzenie porównań z durwalumabem i pembrolizumabem. Wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii pochodzą z badania NRG-GY018, a durwalumabu w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapii w porównaniu do chemioterapii pochodzą z badania DUO-E.

Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy „Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie w oparciu o naiwne zestawienie danych, gdyż analiza homogeniczności wskazała na brak zasadności przeprowadzania formalnego porównania w tym zakresie.”

Zestawienie naiwne

Zestawienie naiwne wyników związanych z bezpieczeństwem terapii został przedstawiony dla populacji ogólnej.

W żadnym z badań RCT nie potwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia AEs ogółem i AEs prowadzących do zgonu w wyniku leczenia immunoterapią w porównaniu do placebo. Natomiast w przypadku AEs ≥ 3 . stopnia, prowadzących do przerywania leczenia, SAEs, i irAEs, we wszystkich badaniach różnica między ramieniem interwencji i komparatora była istotna statystycznie na niekorzyść interwencji, tj. DOS+CAR/PAC, PEM+CAR/PAC i DUR+OLA+CAR/PAC ($RR > 1$).

W tabeli poniżej przedstawiono naiwne zestawienie wyników bezpieczeństwa, uzyskane w badaniach RUBY, NRG-GY018 i DUO-E.

Tabela 24. Zestawienie naiwne wyników bezpieczeństwa w populacji ogólnej – pembrolizumab, durwalumab i dostarlimab (źródło: AKL wnioskodawcy)

	RR (95% CI) DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	RR (95% CI) PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	RR (95% CI) DUR + OLA + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC
Mediana czasu obserwacji [miesiące]	37,2	20,8*	15,4
AE ogółem	1,00 (0,99; 1,01) ^b	0,99 (0,98; 1,00)	1,00 (0,98; 1,01)
AE ≥ 3 . stopnia	1,20 (1,06; 1,36)	1,34 (1,18; 1,51)	1,19 (1,03; 1,38)
AE prowadzące do przerywania leczenia	2,35 (1,43; 3,85)^b	2,52 (1,66; 3,81)	1,15 (0,64; 2,06) ^c 4,16 (1,60; 10,86)^d
SAE	1,42 (1,10; 1,83)	1,78 (1,39; 2,29)^e	1,15 (0,89; 1,49)
irAE ogółem	2,50 (1,81; 3,45)	1,51 (1,23; 1,85)	3,47 (2,05; 5,87)
AE prowadzące do zgonu	11,23 (0,62; 201,94)	1,48 (0,42; 5,20)	0,62 (0,21; 1,87)

* dotyczy populacji pMMR/MSS; mediana FU w populacji dMMR/MSI-H = 22,5 mies.

^b prowadzące do przerywania DOS/PLC;

^c prowadzące do przerywania DUR/PLC;

^d prowadzące do przerywania OLA/PLC;

^e mediana FU = 8,8 mies. w grupie PEM (data odcięcia danych 6.12.2022 r.).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Dla porównania ze schematami immunoterapii PEM+CAR/PAC oraz DUR+OLA+CAR/PAC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast dla porównania względem chemioterapii CAR/PAC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii lekiem Jemperli (dostarlimab, DOS) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) uznano:

- Pembrolizumab w połączeniu z CAR i PAC a następnie terapia podtrzymująca pembrolizumabem (PEM+CAR/PAC);
- Durwalumab w połączeniu z CAR i PAC a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem z olaparybem (DUR+OLA+CAR/PAC);
- Chemioterapię z zastosowaniem CAR i PAC.

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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Wnioskodawca odstąpił od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej ze względu na pomijalne koszty ponoszone przez pacjentów.

Horyzont czasowy

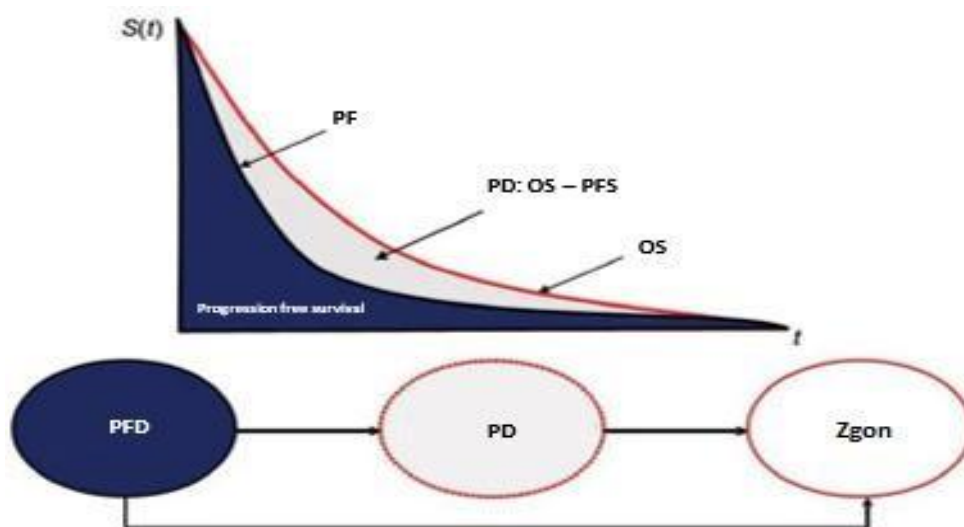
Przyjęto 36-letni (dożywotni) horyzont czasowy analizy. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie wynoszącym 21 lat.

Model

Model ekonomiczny CUA, sporządzony w arkuszu Microsoft Excel, oparto na modelu globalnym, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Wykorzystano model oparty na podejściu czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*) z 3 stanami zdrowia zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS):

- brak progresji choroby (PF, ang. *progression-free disease*),
- progresja choroby (PD, ang. *progressed disease*),
- zgon z dowolnej przyczyny.

Krzywe PFS i OS wykorzystano do oszacowania proporcji pacjentek w poszczególnych stanach zdrowia w każdym cyklu modelu w różnych punktach czasowych. W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 tydzień. Obliczenia analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono w oparciu o model zastosowany w oszacowaniach analizy kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu odpowiednich założeń dotyczących efektywności i czasu trwania terapii.



Rysunek 6. Struktura modelu wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu analizy kosztów-użyteczności wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Wykorzystano wyniki dla populacji pMMR, przedstawionego w ramach analizy klinicznej, randomizowanego badania klinicznego III fazy (RUBY), w którym bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo DOS+CAR/PAC z terapią PLC+CAR/PAC, w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium.

Uwzględnione w modelu efekty zdrowotne mają wpływ na modelowane koszty leczenia, oczekiwane przeżycie (LY) oraz oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Dla porównania ze schematami immunoterapii PEM+CAR/PAC oraz DUR+OLA+CAR/PAC

Szczegółowy opis parametrów skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdz. 3.1 oraz 3.2 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia,
- koszty monitorowania po progresji,

- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Tabela 25. Koszty jednostkowe leków przyjęte w analizie wnioskodawcy

Substancja	Jednostka	Przyjęte koszty za jednostkę [zł]	Źródło
Dostarlimab	1 mg		Dane wg wniosku
Pembrolizumab	1 mg		Dane refundacyjne NFZ
Durwalumab	1 mg		Dane refundacyjne NFZ
Olaparyb	1 tabl. (150 mg / 100 mg)		Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	1 mg		Dane refundacyjne NFZ
Paklitaksel	1 mg		Dane refundacyjne NFZ

Szczegółowe informacje dotyczące założeń kosztowych oraz źródła danych przedstawiono w rozdziale 3.6 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla ocenianej jednostki chorobowej zidentyfikowano jedną analizę – Hildebrandt 2014, którą ostatecznie wykluczono ze względu na to, że nie przedstawia użyteczności z podziałem na stany zdrowia uwzględnione w modelu.

W analizie wnioskodawcy wartości użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie wyników randomizowanego badania RUBY dla populacji ITT, ponieważ wartości te zarówno dla populacji ITT jak i w podgrupach dMMR/MSI-H oraz pMMR/MSS były zbieżne i nie wykazywały istotnych statystycznie różnic. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności wyznaczone dla populacji pMMR/MSS. Uwzględniono również spadek użyteczności związany z wiekiem w oparciu o wartości polskie przedstawione w publikacji Golicki 2021, natomiast spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi zostały oparte na opublikowanych dowodach w innych nowotworach ginekologicznych.

Tabela 26. Bazowe użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Scenariusz U_pMMR	Scenariusz PFS_BIRC	Scenariusz U_KN
PFS				0,817
PD				0,779
Źródło	RUBY ITT, PFS InvA	RUBY pMMR/MSS, PFS InvA	RUBY ITT, PFS BIRC	KEYNOTE-158

PFS - brak progresji choroby, PD – progresja choroby

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza CUA (DOS+CAR+PAC vs CAR+PAC)

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej CUA

Parametr	DOS+CAR+PAC	CAR+PAC
Efekt [LY]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [LY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICER [zł/LY]		
ICUR [zł/QALY]		476 088
z RSS		
Koszt leczenia [zł]		46 617
Koszt inkrementalny [zł]		
ICER [zł/LY]		
ICUR [zł/QALY]		

DOS – dostarlimab, CAR – karboplatiną, PAC – paklitaksel

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w miejsce CAR+PAC jest . Oszacowany ICUR dla porównania wnioskowanej terapii z tym komparatorem wyniósł ok. 476 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz ok. z RSS. Wartość ICUR bez RSS przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, . Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ok. 382 tys. zł/LY (bez RSS) oraz ok. (z RSS).

Analiza CMA (DOS+CAR+PAC vs PEM+CAR+PAC vs DUR+OLA+CAR/PAC)

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej CMA

Parametr	DOS+CAR+PAC	PEM+CAR+PAC	DUR+OLA+CAR+PAC
bez RSS [zł]			
Koszt całkowity			
Koszt leków			
Koszt inkrementalny	–	258 193	74 862
z RSS [zł]			
Koszt całkowity			
Koszt leków			
Koszt inkrementalny			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przyjętym horyzoncie czasowym stosowanie terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w wariantcie uwzględniającym RSS jest . W wariantcie bez

RSS wnioskowana terapia jest droższa od komparatorów (o ok. 258 tys. zł od PEM+CAR+PAC i o ok. 75 tys. zł od DUR+OLA+CAR+PAC).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR przedstawionej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Jemperli, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania DOS+CAR+PAC vs PAC+CAR, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto uwzględniającej RSS ([REDACTED]).

Szacunkową wartość progową ceny zbytu netto leku przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 29. Cena progowa wnioskowanego leku

Opakowanie	Progowa CZN [zł]
bez RSS	
Jemperli 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]
z RSS	
Jemperli 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną (dla porównania DOS+CAR/PAC vs CAR/PAC). Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (testowano 19 scenariuszy dla CUA i 13 scenariuszy dla CMA) przedstawiono poniżej.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ następujących parametrów:

- dla analizy kosztów-użyteczności:
 - stóp dyskontowych,
 - horyzontu czasowego analizy,
 - wartości krzywych OS, PFS oraz TTD,
 - uwzględnienia RDI,
 - rozkład terapii kolejnej linii leczenia,
 - użyteczności stanów zdrowia,
 - wieku początkowego pacjentów;
- dla analizy minimalizacji kosztów:
 - stóp dyskontowych,
 - horyzontu czasowego analizy,
 - wartości krzywych OS, PFS oraz TTD,
 - uwzględnienia RDI,
 - rozkład terapii kolejnej linii leczenia.

³ 244 821 zł/QALY

Analiza deterministyczna

Wśród pozostałych scenariuszy CUA największy wzrost współczynnika ICUR

W przypadku analizy CMA dla porównania DOS+CAR/PAC vs PEM+CAR/PAC. Największy wpływ na wyniki w wariancie z RSS zaobserwowano w przypadku:

Również dla porównania DOS+CAR/PAC vs DUR+OLA+CAR/PAC (analiza CMA). Największy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku:

Analiza probabilistyczna

W wariancie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo, że wnioskowana terapia jest technologią efektywną kosztowo względem terapii CAR + PAC, wyniosło przy obowiązującym progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł/QALY).

Rysunek 7. Graficzny wynik analizy probabilistycznej (DOS+CAR+PAC vs CAR+PAC)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Modelowanie analizy CUA oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego III fazy (RUBY), w którym bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo DOS+CAR/PAC z terapią PLC+CAR/PAC w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną terapię porównano ze schematem chemioterapii CAR+PAC oraz ze schematami immunoterapii PEM+CAR/PAC oraz DUR+OLA+CAR/PAC.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Dla porównania ze schematami PEM+CAR/PAC oraz DUR+OLA+CAR/PAC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), natomiast dla porównania względem chemioterapii CAR/PAC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca odstąpił od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej ze względu na pomijalne koszty ponoszone przez pacjentów.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 21-letni (dożywotni) horyzont czasowy analizy. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie wynoszącym 21 lat
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi zostały oparte na opublikowanych dowodach w innych nowotworach ginekologicznych.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wykorzystano wartości użyteczności z badania RUBY dla populacji ITT. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności wyznaczone dla subpopulacji pMMR/MSS.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 9):

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

Komentarz analityków Agencji:

W opinii analityków AOTMiT wnioskowanie o przewadze klinicznej terapii DOS+CAR+PAC nad chemioterapią CAR+PAC w subpopulacji pacjentek z pMMR/MSS związane jest ze znaczną niepewnością. Jak zaznaczono w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych uzyskane wyniki w badaniu RUBY wskazują na brak

istotnych statystycznie różnic pomiędzy DOS+CAR/PAC a PLC+CAR/PAC w zakresie przeżycia całkowitego, a uzyskany wynik w zakresie redukcji ryzyka progresji w porównaniu z PLC+CAR/PAC znajduje się blisko granicy istotności statystycznej, tj. HR = 0,76 (95%CI: 0,59; 0,98). W opinii wnioskodawcy: „*pierwszorzędowe punkty końcowe badania RUBY obejmowały ocenę PFS w populacji ogólnej (ITT) oraz w podgrupie dMMR/MSI-H, a także ocenę OS w populacji ogólnej badania, w związku z czym wyniki dotyczące podgrupy pMMR/MSS mają charakter analiz eksploracyjnych i powinny być interpretowane z należytą ostrożnością*”. Wnioskodawca dodał również: „*choć różnica w OS w tej podgrupie nie osiągnęła formalnej istotności statystycznej, co prawdopodobnie jest wynikiem braku wystarczającej siły statystycznej, obserwowany trend wskazuje na korzyść terapii DOS, a różnica w medianie przeżycia całkowitego (34 vs 27 miesięcy) przekracza próg uznawany za istotny klinicznie*”.

- Charakterystykę pacjentek zaczerpnięto z badania RUBY. Charakterystyka polskich pacjentek z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badania RUBY. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Każda ekstrapolacja danych związana jest z niepewnością uzyskiwanych wyników.

• [Redacted text block]

- Ze względu na brak odpowiednich polskich danych, udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o dane uzyskane z badania RUBY.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane jednorazowo pacjentkom, u których wystąpi progresja. Średnie koszty schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia określone zostały na podstawie średnich czasów terapii, bez uwzględniania rozłożenia tych terapii w czasie. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku. Biorąc pod uwagę krótki czas leczenia tymi schematami, podejście takie nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wartości użyteczności z randomizowanego badania RUBY (przed progresją: [Redacted]), wydają się być zawyżone, biorąc pod uwagę, że wartość użyteczności w populacji ogólnej Polski oszacowana w Golicki 2021 dla przedziału 65–74 lat wynosi 0,845. Przyjęcie (w ramach analizy wrażliwości) tych wartości w taki sposób, aby wartość w stanie „bez progresji” i „po progresji” nie przekraczała wartości użyteczności kobiet w populacji ogólnej [Redacted]).
- W analizie podstawowej nie uwzględniono procesu zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych powołując się na dane kliniczne z badania RUBY. Jak wyjaśnił wnioskodawca: „*Dane kliniczne z badania RUBY potwierdzają trwałe korzyści z leczenia DOS+CAR/PAC dla kluczowych punktów końcowych. Analiza krzywych przeżycia dla OS oraz PFS wskazuje na utrzymywanie się efektu terapeutycznego w ramieniu DOS w czasie, z widoczną stabilizacją po około 36 miesiącach dla OS oraz 24 miesiącach obserwacji dla PFS. Obserwacja ta może stanowić przesłankę przemawiającą za brakiem zanikania efektu terapeutycznego w dłuższej perspektywie.*”
- Ponieważ uwzględnione w analizie wnioskodawcy ceny komparatorów (pembrolizumabu, durwalumabu oraz olaparybu) [Redacted]

Wyniki tych obliczeń przedstawione zostały w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA. Ponadto [Redacted]

•

Mając na uwadze, że zostały wykorzystane do przyjęcia niektórych założeń AE, brak możliwości weryfikacji źródła danych wykorzystanych w analizie stanowi jej istotne ograniczenie.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wyników analizy minimalizacji kosztów

Ceny leków uwzględniające RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Substancja	Jednostka	Koszt przyjęty w analizie wnioskodawcy [zł/jednost.]	Koszt uwzględniający RSS [zł/jednost.]
Pembrolizumab	1 mg		
Durwalumab	1 mg		
Olaparyb	1 tabl. (150 mg / 100 mg)		

Przedstawione poniżej obliczenia własne AOTMiT wykonano wykorzystując model ekonomiczny wnioskodawcy. Zmieniono jedynie ww. koszty komparatorów, natomiast pozostałe parametry modelu pozostawiono bez zmian.

Tabela 31. Obliczenia własne AOTMiT – analiza CMA z uwzględnieniem RSS.

Parametr	DOS+CAR+PAC	PEM+CAR+PAC	DUR+OLA+CAR+PAC
Analiza podstawowa wnioskodawcy [zł]			
Koszt całkowity			
Koszt leków			
Koszt inkrementalny			
Obliczenia własne AOTMiT [zł]			
Koszt całkowity			
Koszt leków			
Koszt inkrementalny	-		

Wyniki obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że przy uwzględnieniu aktualnych RSS dla komparatorów, stosowanie terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem będzie

Poniżej przedstawiono ceny zbytu netto leku Jemperli, przy których koszt wnioskowanej terapii jest równy kosztom terapii komparatorami

Tabela 32. Ceny zbytu netto leku Jemperli zrównujące koszty terapii względem komparatorów

Cena zbytu netto produktu [zł]	DOS+CAR+PAC vs PEM+CAR+PAC	DOS+CAR+PAC vs DUR+OLA+CAR+PAC
Jemperli 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [zł]		

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Przyjęto, iż wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 lipca 2026 roku do 30 czerwca 2028 roku.

Struktura modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Lp.	Parametr	I rok	II rok	Źródło
A	Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	9 364	9 556	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), Mapy Potrzeb Zdrowotnych
B	Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II			
C	Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania			A*B
C	Odsetek pacjentek z nawrotem choroby			
D	Liczba pacjentek z nawrotem choroby			C*D
E	Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO III-IV			
F	Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania			A*E
G	Liczba dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium lub			D+F

Lp.	Parametr	I rok	II rok	Źródło
	pierwszym nawrotem raka endometrium			
H	Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS			I rok: Dane KRN, Raport dotyczący diagnostyki molekularnej (dane NFZ) II rok:
I	Liczba pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS			G*H
J	Odsetek pacjentek z pMMR/MSS	75,2%		Lorenzi 2020
K	Liczba pacjentek z pMMR/MSS			I*K
L	Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego			
M	Populacja docelowa			K*L

Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej opisano w rozdz. 2.5 BIA Wnioskodawcy.

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

Udziały w rynku

W analizie podstawowej udziały w rynku przyjęto na podstawie analizy rozkładów terapii w ramach programów lekowych B.50 i B.59. W analizie podstawowej, w scenariuszu istniejącym przyjęto równomierny rozkład pacjentek stosujących schematy DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC (tj. po 50,0%).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	I rok
DOS + CAR/PAC	0,0%	0,0%		
PEM + CAR/PAC	50,00%	50,00%		
DUR + OLA + CAR/PAC	50,00%	50,00%		
CAR/PAC	0,0%	0,0%		

Skróty: CAR – karboplatyna; DOS – dostarlimab;; DUR – durwalumab; OLA – olaparyb; PAC – paklitaksel; PEM – pembrolizumab.

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia:
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty w kolejnej linii leczenia,

- koszty opieki terminalnej.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano sumaryczne koszty oszacowane w ramach modelu dla analizy ekonomicznej.

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego wskazania nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. i o ok. odpowiednio w I. i II. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 50,1 mln PLN i ok. 92,3 mln PLN odpowiednio w I. i II roku refundacji bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	50,05	92,25		

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*)

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił jednokierunkową analizę scenariuszy uwzględniającą alternatywne wartości w zakresie następujących parametrów:

- Rozkład stopnia zaawansowania nowotworu wg FIGO;
- Nawrót choroby w stadium FIGO I-II;

- Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS;
- Odsetek pacjentek, u których zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne określające status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS;
- Odsetek pacjentek z pMMR/MSS;
- Odsetek pacjentek kwalifikujących się do I linii leczenia systemowego
- Udziały w rynku;
- Względna intensywność dawki;
- Rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia;
- Dane o efektywność z analizy ekonomicznej

Z perspektywy NFZ największy wpływ [REDAKTOWANO] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku refundacji z RSS ma wariant [REDAKTOWANO]

Przyjęcie wariantu [REDAKTOWANO] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej w I. i II. roku refundacji.

Z kolei, największy wpływ [REDAKTOWANO] wydatków inkrementalnych płatnika publicznego względem analizy podstawowej, w I. i II. roku refundacji z RSS ma wariant [REDAKTOWANO]

Przyjęcie wariantu [REDAKTOWANO] wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej [REDAKTOWANO] w I. i II. roku refundacji.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. A.2. BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W analizie podstawowej, w scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył równomierny rozkład pacjentek stosujących schematy DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC (tj. po 50,0%). [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] Prof. Mariusz Bidziński w swojej opinii wskazał, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ok. 70% pacjentek z populacji pMMR/MSI-H będzie stosowało chemioterapię. Należy zauważyć, że zapisy uzgodnionego programu lekowego przewidują, iż u pacjentek po leczeniu operacyjnym z guzem w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowiczych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej, możliwe jest zastosowanie wyłącznie terapii DOS+CAR/PAC. W konsekwencji w tej wąskiej populacji

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		pacjentek właściwym komparatorem dla ocenianej technologii jest schemat CAR/PAC. Z uwagi na powyższe, zasadnym wydaje się założenie, że część pacjentek objętych ocenianym wskazaniem będzie stosowało leczenie schematem CAR/PAC w scenariuszu istniejącym.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie wpływu na budżet jako komparator, obok schematów leczenia DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC, pozornie przyjęto schemat CAR+PAC. Jednak ze względu na przyjęcie udziału rynkowego schematu CAR+PAC na poziomie 0% w scenariuszu istniejącym należy uznać, że schemat CAR+PAC faktycznie nie stanowi komparatora w analizie wpływu na budżet.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Od 1 kwietnia 2025 r. produktu Jemperli jest refundowany w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H. Ponadto, od 1 października 2025 r. w ramach programu lekowego B.148 finansowane są schematy DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC. Z uwagi na ograniczony czas refundacji schematów DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR dane sprzedażowe dot. częstości ich stosowania nie są obecnie dostępne. Ponadto, dane NFZ dot. zastosowania komparatorów nie umożliwiają oszacowania przyszłej sprzedaży leku Jemperli z uwagi na m.in. brak danych NFZ dot. poszczególnych linii leczenia, w ramach których stosowane są wyżej wymienione schematy, a także statusu MMR pacjentki. W scenariuszu istniejącym wnioskodawca oparł założenia dot. udziałów rynkowych przyjęto na podstawie analizy rozkładów terapii w ramach programów B.50 i B.59.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości zawierającą analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6 BIA wnioskodawcy):

- Obliczenia analizy wpływu na budżet przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich), [redacted]
[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] 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.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- W analizie wpływu na budżet jako komparator, obok schematów leczenia DUR + OLA + CAR/PAC oraz PEM + CAR/PAC, pozornie przyjęto schemat CAR+PAC. Jednak ze względu na przyjęcie zerowego udziału rynkowego schematu CAR+PAC w scenariuszu istniejącym należy uznać, że schemat ten faktycznie nie pełni roli komparatora w analizie wpływu na budżet.
- W scenariuszu istniejącym analizy podstawowej udziały rynkowe oszacowano na podstawie analizy rozkładów terapii w ramach programów lekowych B.50 i B.59. Wnioskodawca uzasadnił wybór tych dwóch programów lekowych faktem, że obejmują one leki z tej samej grupy terapeutycznej oraz dysponują danymi dot. liczby pacjentek rozpoczynających terapię. Jednocześnie, jak słusznie wskazano, (...) *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 konsekwencji przyjęte przez wnioskodawcę oszacowania należy traktować jako obarczone niepewnością.

- Na potrzeby niniejszej AWA wnioskodawca [redacted] W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazał, [redacted]

- Ponadto, w przedłożonej analizie wskazano, [redacted]
- [redacted]

Ponadto, Prof. Mariusz Bidziński wskazał, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ok. 70% pacjentek z populacji pMMR/MSI-H będzie stosowało chemioterapię. Należy zauważyć, że zapisy uzgodnionego programu lekowego przewidują, iż u pacjentek po leczeniu operacyjnym z guzem w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowicznych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej, możliwe jest zastosowanie wyłącznie terapii DOS+CAR/PAC. W konsekwencji w tej wąskiej populacji pacjentek właściwym komparatorem dla ocenianej technologii jest schemat CAR/PAC. Oznacza to, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej terapia DOS+CAR/PAC w tej subpopulacji mogłaby potencjalnie przejmować udziały rynkowe jedynie od schematu CAR/PAC. Biorąc powyższe pod uwagę, zasadne wydaje się założenie, że część pacjentek objętych ocenianym wskazaniem będzie stosowało leczenie schematem CAR/PAC w scenariuszu istniejącym. [redacted]

- Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, leczenie dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące może trwać maksymalnie 36 miesięcy. Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w 2-letnim horyzoncie czasowym.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zawarty RSS dla obranych komparatorów przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnione ceny oraz założenia opisano w rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA.

Wyniki obliczeń własnych AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne AOTMiT

Kategoria kosztów	Analiza podstawowa wnioskodawcy (z RSS) [mln PLN]		Obliczenia własne (z RSS) (% zmiana względem analizy podstawowej wnioskodawcy) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W przesłanej opinii prof. Mariusz Bidziński wskazał, że *włączenie do programu lekowego chorych w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowicznych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej jest racjonalne.*

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Uwaga eksperta – prof. Mariusza Bidzińskiego, do zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Bez uwag. Włączenie do programu lekowego chorych w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowicznych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej jest racjonalne.</i>
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	<i>Bez uwag</i>
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	<i>Bez uwag</i>
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	<i>Bez uwag</i>
Dawkowanie leków w programie	<i>Bez uwag</i>
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	<i>Bez uwag</i>

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jemperli (dostarlimab) w skojarzeniu z CAR i PAC w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.01.2026 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: *Jemperli, dostarlimab*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2025), 1 rekomendację pozytywną warunkowo z Kanady (CDA-AMC 2025) oraz 1 rekomendację negatywną (PBAC 2025).

W uzasadnieniu decyzji wydanej przez NICE podkreślono, że dostarlimab w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem może wydłużyć czas do progresji choroby nowotworowej bardziej niż placebo w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem natomiast wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentek w porównaniu z komparatorem jest niepewne.

Autorzy kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC, wskazują na korzyść z dodania dostarlimabu do chemioterapii CAR+PAC w zakresie przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego, jednocześnie zaznaczając, że aby refundacja leku była efektywna kosztowo konieczna jest obniżka ceny produktu Jemperli.

W negatywnej rekomendacji australijskiej agencji PBAC zwrócono uwagę, że przedstawione dowody nie potwierdzają wyraźnej korzyści klinicznej w subpopulacji pMMR, a bardziej dojrzałe dane z badania klinicznego RUBY dotyczące całkowitego przeżycia (OS) nie wykazały istotnej poprawy w w tej subpopulacji.

Ponadto w 2025 roku francuska Agencja HAS podtrzymała zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym rakiem endometrium, u których nie występuje niedobór w układzie naprawy niezgodności zasad/niestabilności mikrosatelitarnej (pMMR/MSS) lub których status w odniesieniu do tego niedoboru jest nieznany, wskazując przede wszystkim niezaspokojoną potrzebą zdrowotną oraz na brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu.

Odnaleziono również ocenę leku Jemperli na stronach niemieckich agencji G-BA/IQWiG (Niemcy), które wskazują na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w ocenianym wskazaniu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej terapii

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2025 (Wielka Brytania) https://www.nice.org.uk/guidance/ta1117	Pierwotnie zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS)	Rekomendacja pozytywna Terapia dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę może być stosowana jako opcja leczenia pierwotnego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS) lub bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR) u dorosłych, gdy wskazane jest leczenie systemowe. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Dane z trwającego badania klinicznego (RUBY-1) sugerują, że dostarlimab w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem może wydłużyć czas do progresji choroby nowotworowej bardziej niż placebo w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem. Nie

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		jest jasne, czy dodanie dostarlimabu do standardowego leczenia wydłuża przeżycie całkowite pacjentów. Istnieją również niepewności odnośnie modelu ekonomicznego, jednak szacunki opłacalności leczenia dostarlimabem w połączeniu z chemioterapią zawierającą platynę mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalny.
AWMSG 2025 (Walia) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dostarlimab-jemperli2/	Pierwotnie zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS)	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę NICE.
CDA-AMC 2025 (Kanada) https://www.cda-amc.ca/jemperli	W I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, lub nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem gruczołowym żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ), u których guzy wykazują ekspresję PD-L1 [łączny wynik pozytywny (CPS) 1] określony za pomocą zatwierdzonego testu.	Rekomendacja pozytywna warunkowo Kanadyjska Agencja Leków (CDA-AMC) zaleca, aby lek Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem był refundowany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym rakiem endometrium w stadium III lub IV, u których wystąpił pierwszy nawrót choroby i które nie otrzymywały wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego w zaawansowanym stadium choroby oraz są w stosunkowo dobrym stanie zdrowia (według stanu sprawności), jeśli spełnione są określone warunki: - Leczenie powinno być nadzorowane i podawane w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu systemowym, przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zaawansowanego raka endometrium; - Koszt leku Jemperli powinien zostać obniżony. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> - Dowody z badania klinicznego wykazały, że lek Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną-paklitaksemem był skuteczniejszy od leczenia karboplatiną i paklitaksemem, w opóźnianiu progresji choroby nowotworowej i wydłużaniu przeżycia pacjentów. - Jemperli w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem zaspokaja potrzeby pacjentów w zakresie oferowania dodatkowej opcji leczenia. - Na podstawie oceny danych ekonomicznych dotyczących zdrowia przeprowadzonej przez CDA-AMC, konieczna jest obniżka ceny leku aby przedstawiał on korzystną wartość dla systemu opieki zdrowotnej. - Na podstawie cen wnioskowanych szacuje się, że Jemperli będzie kosztować płatnika publicznego około 186 milionów dolarów w ciągu najbliższych 3 lat.
PBAC 2025 (Australia) https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-05/files/dostarlimab-psd-may-2025.pdf	Pierwotnie zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR)	Rekomendacja negatywna PBAC nie zaleca włączenia dostarlimabu (DOS) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem (CP) do leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR). <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Na podstawie zaktualizowanych danych PBAC uznał, że dowody nie potwierdzają wyrażonej korzyści klinicznej w subpopulacji pMMR, a bardziej dojrzałe dane dotyczące całkowitego przeżycia (OS) nie wykazały istotnej poprawy w podgrupie pMMR w kluczowym badaniu klinicznym. PBAC uznał, że istnieje ryzyko, iż w przypadku umieszczenia PBS na liście leków refundowanych, wielu pacjentów z pMMR/MSS, którzy nie odnoszą korzyści z terapii pierwszego rzutu dostarlimabem, nie będzie kwalifikować się do skutecznej terapii drugiego rzutu pembrolizumabem i lenwatinibem. Ponadto trudno jest wyciągnąć miarodajne wnioski dotyczące porównawczej skuteczności leczenia immunoterapiami DOS+CP, PEM+CP lub DUR+CP (z OLA lub bez) w I linii leczenia raka endometrium z pMMR na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego (na podstawie metaanalizy sieciowej Zhu 2024 stwierdzono, że wszystkie porównywane schematy immunoterapii w porównaniu do chemioterapii CP wiązały się z wyższą skutecznością w zakresie PFS, natomiast jedynie terapia DUR+CP+OLA wiązała się z wyższą skutecznością w zakresie OS).
HAS 2025 (Francja) https://www.has-sante.fr/jcms/p_374_1961/en/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium, u których nie występuje niedobór w układzie naprawy niezgodności zasad/niestabilności	Decyzja zezwalająca na wcześniejszy dostęp 13 listopada 2025 r. komitet HAS przedłużył decyzję z 2024 roku o 6 miesięcy. Decyzja zezwalająca na wczesny dostęp (przyznana w 2024 r., dla leku specjalistycznego JEMPERLI (dostarlimab) we wskazaniu „w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium, u których nie występuje niedobór w układzie naprawy niezgodności zasad/niestabilności mikrosatelitarnej (pMMR/MSS) lub których status w odniesieniu do tego niedoboru jest nieznan i którzy są kandydatami do leczenia systemowego”, zostaje odnowiona na okres 6 miesięcy od daty powiadomienia o niniejszej decyzji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	mikrosatelitarnej (pMMR/MSS) lub których status w odniesieniu do tego niedoboru jest nieznan i którzy są kandydatami do leczenia systemowego	Decyzja o pełnej refundacji tego leku dotyczy jedynie subpopulacji dMMR/MSI zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. W przypadku skojarzenia DOS+CAR/PAC wykazano przewagę nad CAR/PAC w zakresie PFS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.
G-BA 2025 (Niemcy) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1175/ oraz IQWiG 2025 https://www.iqwig.de/download/a25-24-dostarlimab-nutzenbewertung-35a-sqb-v1-0.pdf	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium, u których nie występuje niedobór w układzie naprawy niezgodności zasad/niestabilności mikrosatelitarnej (pMMR/MSS)	Nie udowodniono dodatkowych korzyści. Terapia w ramieniu komparatora w badaniu RUBY, które zostało przedstawione przez wnioskodawcę, nie odpowiada obecnie stosowanej terapii porównawczej zdefiniowanej przez G-BA. W związku z tym nie są dostępne odpowiednie dane porównujące dostarlimab + karboplatinę + paklitaksel z terapią porównawczą zdefiniowaną przez G-BA. Ze względu na brak danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania dostarlimabu + karboplatyny + paklitakselu w porównaniu z odpowiednim leczeniem porównawczym dodatkowe korzyści nie zostały udowodnione.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie źródeł wskazanych w tabeli.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania leku Jemperli w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie z ChPL	
Belgia	Tak	Zgodnie z ChPL	
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	Zgodnie z ChPL	
Dania	Tak	Zgodnie z ChPL	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Tak	Zgodnie z ChPL	
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Tak	Zgodnie z ChPL	
Hiszpania	Tak	Zgodnie z ChPL	
Holandia	Tak	Zgodnie z ChPL	
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Tak	Zgodnie z ChPL	
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Zgodnie z ChPL	
Norwegia	Tak	Zgodnie z ChPL	
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Tak	Zgodnie z ChPL	
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	Zgodnie z ChPL	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Jemperli w ocenianym wskazaniu finansowany jest w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich 13 krajach lek Jemperli jest refundowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, [REDAKTOWANO]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – grudzień 2025 r.;
Analiza Kliniczna	Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – grudzień 2025 r.;
Analiza Problemu Decyzyjnego	Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – grudzień 2025 r.;
Analiza wpływu na budżet	Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków – grudzień 2025 r.;
Odpowiedź na pismo ws minimalnych	Odpowiedź na uwagi dotyczące minimalnych wymagań, zawarte w piśmie nr OTOW.423.2.1.2025.10.JSA.PP – grudzień 2025 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Auranen 2024	Auranen A, Powell MA, Sukhin V, Landrum LM, Ronzino G, Buscema J, Bauerschlag D, Lalisang R, Bender D, Gilbert L, Armstrong A, Safra T, Nevadunsky N, Sebastianelli A, Slomovitz B, et al. (2024) Safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). Ther Adv Med Oncol 16:17588359241277656
Baurian 2024	Baurian. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as a firstline treatment for endometrial cancer: Overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ ENGOT-EN10 Trial. Annual Meeting on Womens Cancer; 2024; San Diego, CA.
Chon 2024	Chon HS. SGO 2024: Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer (DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10): Objective response rate and duration of response by mismatch repair status. SGO 2024; 2024
EPAR Imfinzi 2024	EMA. (2024) EPAR Assessment report. Imfinzi.
EPAR Keytruda 2024	EMA. (2024) EPAR Assessment report. Keytruda
Eskander 2023	Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA, Gien LT, Hinchcliff EM, et al. (2023) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med 388(23):2159–2170.
Eskander 2025	Eskander RN, Mw S, L B, Rg M, Jm H, Fb M, Rs M, Ms S, Gh C, E G, E L, J K, Ca L, Lt G, Em H, et al. (2025) Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. Nature medicine 31(5):1539–1546
Mirza 2023	Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, et al. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med 388(23):2145–2158
Mirza 2023a	Mirza MR, Sharma S, Herrstedt J, Shahin MS, Cibula D, Fleming E, Raspagliesi F, Buscema J, Hanker LC, Coleman RL, Boere IA, Schneider K, Gilbert L, Slomovitz BM, Teneriello MG, et al. (2023) 740MO Dostarlimab + chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC): Analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. Annals of Oncology 34:S507
Powell 2024	Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Gropp-Meier M, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Segev Y, Gill SE, et al. (2024) Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. Annals of Oncology 35(8):728–738.

Van Nieuwenhuysen 2024	Van Nieuwenhuysen E, Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, Blank SV, Liu J, McCollum M, Mori M, Moore KN, Joseph De Pádua C, Martinez-Garcia J, Papadimitriou C, Grisan K, et al. (2024) 40MO First-line (1L) durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib for endometrial cancer (EC) (DUO-E): Objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and time to treatment discontinuation or death (TDT) by mismatch repair (MMR) status. ESMO Open 9:103540.
Van Nieuwenhuysen 2024a	Van Nieuwenhuysen E, Baurain J-F, Chon HS, Pepin JT, Sundborg MJ, Gold MA, Kim B-G, Blank SV, Liu J-H, McCollum M, Mori M, Jonuškienė G, Moore KN, Novák Z, Ramos P, et al. (2024) Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib as first-line treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in DUO-E: Results by BRCA1/BRCA2 mutation (BRCAm) status. J Clin Oncol 42(16s):5595
Westin 2024	Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Thomes Pepin J, Sundborg M, Shai A, Garza J de la, Nishio S, Gold MA, Wang K, McIntyre K, Tillmanns TD, Blank SV, Liu J-H, et al. (2024) Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 42(3):283–299

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2025	Dostarlimab (Jemperli) Report June 6, 2025 https://www.cda-amc.ca/jemperli
ESGO-ESTRO-ESP 2025	Concin N, et al., ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. Lancet Oncol. 2025 Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6.
ESMO 2022	Oaknin A et al., ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
G-BA 2025	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1175/
HAS 2025	JEMPERLI (dostarlimab) - Cancer de l'endomètre. Décision d'accès précoce - Posted on Nov 21 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3741961/en/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre
IQWiG 2025	Dostarlimab (Endometriumkarzinom, pMMR) https://www.iqwig.de/download/a25-24_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms. Version 2.2026 – November 14, 2025.
NICE 2025	NICE Technology appraisal guidance Reference number:TA1117. Published: 16 December 2025 https://www.nice.org.uk/guidance/ta1117
PBAC 2025	DOSTARLIMAB. Public Summary Document – May 2025 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-05/files/dostarlimab-psd-may-2025.pdf
PTGO 2025	Sznurkowski, J.J. et al. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma: The Polish Society of Gynecological Oncology (2025v). Curr. Oncol. 2025 , 32, 340. https://doi.org/10.3390/curroncol32060340 .
SITC 2023	Disis ML et al., Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. Journal for Immunotherapy of Cancer 2023;11:e006624. doi:10.1136/jitc-2022-006624

Pozostałe publikacje

AWA Imfinzi Lynparza 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leków: Imfinzi (durvalumab) Lynparza (olaparyb) w programie lekowym: B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54), Analiza weryfikacyjna Nr OT.423.1.17.2025, Data ukończenia: 29 maja 2025.
ChPL Jemperli	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 17.09.2025 r.)