



Rekomendacja nr 46/2023

z dnia 27 kwietnia 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli
(dostarlimabum), roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml,
GTIN: 05909991449872, we wskazaniu do stosowania w nowym
programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium
(ICD-10: C54)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperli (dostarlimabum), roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872, we wskazaniu do stosowania w nowym programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD 10: C54)”, pod warunkiem monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji i uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Oceniany wniosek dotyczy leczenia dorosłych kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Obecnie w ramach leczenia standardowego (BStC) stosowana jest chemioterapia (CTH) lub hormonoterapia (HTH). Eksperci kliniczni wskazują, że dostępne opcje terapeutyczne nie zaspokajają w pełni potrzeb medycznych tej grupy pacjentów. Produkt Jemperli został zarejestrowany we wskazaniu, które obejmuje wskazany powyżej obszar.

Pod uwagę wzięto ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu (DOS), którą oparto na jednoramiennym badaniu GARNET. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 6 miesięcy. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 45,5% pacjentów. Nie odnotowano istotnej klinicznie poprawy jakości życia (QoL) w cyklach od 2. do 4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano ogółem u 99,3% pacjentów, a TEAE w stopniu

≥3 u 56,9%. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych oraz zestawienia jakościowego wyników wnioskowanie o dodatkowych korzyściach wynikających ze stosowania terapii dostarlimabem w ocenianym wskazaniu jest związane z wysokim ryzykiem błędu. Jest to następstwem metodyki badania GARNET, które jest badaniem jednoramiennym, obejmuje krótki okres obserwacji i małą liczebność próby. Uwagę na to zwróciły również zagraniczne agencje HTA: kanadyjska CADTH, australijska PBAC oraz francuska HAS. Warto także wskazać, że dla innych terapii i rozważanego wskazania dostępne są badania kliniczne z randomizacją, np. KEYNOTE-775, co świadczy o możliwości przeprowadzenia badań wyższej jakości, niż aktualnie dostępne dla dostarlimabu. Mając na uwadze powyższe, w przypadku objęcia refundacją produktu Jemperli wskazane jest prowadzenie bieżącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa.

Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ stosowanie terapii DOS w miejsce BStC jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania DOS vs BStC wyniósł [REDACTED] PLN/QALY bez RSS oraz [REDACTED] PLN/QALY z RSS. W deterministycznej analizie wrażliwości największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [REDACTED], w efekcie czego wartość ICUR wzrasta o około [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii w wariacie z RSS wyniosło średnio [REDACTED]%, natomiast w wariacie bez RSS wyniosło [REDACTED]%. Wynikająca z art. 31 ust. 3 ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu produktu Jemperli, przy której koszt jego stosowania będzie nie wyższy niż koszt stosowania technologii dotychczas refundowanej w przedmiotowym wskazaniu o najkorzystniejszym CUR (tj. [REDACTED]), jest [REDACTED].

Rozważono także wynik analizy wpływ na budżet płatnika publicznego. Wnioskodawca przyjął, że technologia będzie stosowana u [REDACTED] pacjentów w I roku i [REDACTED] pacjentów w II roku. W wariacie z RSS wydatki wzrosną o [REDACTED] PLN w I roku refundacji oraz [REDACTED] PLN w II roku refundacji. Liczebność populacji docelowej wskazywana przez ekspertów klinicznych wynosi 250–350. Przy 350 pacjentach wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku w wariacie z RSS.

Rekomendacje kliniczne wśród opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu uwzględniają terapię dostarlimabem (PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022). W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się znaczną niepewność wyników badania GARNET oraz ograniczoną możliwość wykorzystania przedstawionych przez wnioskodawcę porównań pośrednich.

Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej, gdzie opcją terapeutyczną jest najlepsze leczenie standardowe przemawia za pozytywną rekomendacją, natomiast istnieje wiele czynników przemawiających na niekorzyść technologii i wpływających na obwarowanie pozytywnej rekomendacji warunkami sine qua non ewentualnej refundacji. Jednym z pierwszych czynników jest niepewność efektu klinicznego, gdyż efekty działania terapii oceniano w badaniu jednoramiennym z relatywnie krótkim okresem obserwacji, a wyniki zestawiono z populacją, względem której populacja badania GARNET cechuje się znaczną heterogenicznością. Z tego względu w rekomendacji zawarto warunek o konieczności monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji i uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych. Po drugie, modelowanie efektów w horyzont czasowy 20-krotnie przekraczający horyzont badania oraz nieuprawnione wnioskowanie o jednoznacznych różnicach w efektywności klinicznej przy braku

oraz nieuprawnione wnioskowanie o jednoznacznych różnicach w efektywności klinicznej przy braku dowodów naukowych bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, znacznie osłabia siłę wnioskowania o opłacalności ocenianej technologii lekowej. Niepewność oszacowań stanowi o konieczności pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Po trzecie, szacowana przez ekspertów populacja jest wyższa niż szacowana przez Wnioskodawcę, a tym samym ryzyko poniesienia wyższych niż prognozowane w BIA, wydatków z budżetu płatnika wzrasta. To ryzyko wymaga zabezpieczenia ewentualnej refundacji wdrożeniem dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite wydatki na refundację Jemperli.

Podsumowując, produkt Jemperli może potencjalnie przyczynić się do wypełnienia wskazanej we wstępie luki w opiece zdrowotnej. Wskazują na to pozytywne rekomendacje kliniczne. Jednocześnie dostępne dowody naukowe są niskiej jakości, w efekcie czego zbudowane na ich podstawie analizy cechuje niska wiarygodność. Objęcie refundacją produktu Jemperli wymaga odniesienia się do ryzyka przeszacowania efektów zdrowotnych i opłacalności terapii w modelu ekonomicznym i niedoszacowania liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet.

Przedmiot wniosku

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

- Jemperli (dostarlimabum), roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872, proponowana cena zbytu netto ██████████ PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, lek dostępny w programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, finansowany w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (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 estrogeny, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

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.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 14), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10 C54 są w ramach katalogu chemioterapii (CTH): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, zaś w katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym: goserelinum, medroxyprogesteronum, octan megestrolu, tamoksyfen.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla dostarlimabu wskazał najlepszą terapię standardową (BStC, ang. *best standard of care*), rozumianą jako CTH lub hormonoterapia paliatywna.

Biorąc pod uwagę dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, wskazaną technologię alternatywną można uznać za zasadną.

Opis ocenianego świadczenia

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

Produkt leczniczy Jemperli jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR, ang. *mismatch repair deficient*)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Celem analizy była ocena dostarlimabu (DOS) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Do analizy włączono jedno prospektywne badanie jednoramienne GARNET, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DOS w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. Uwzględniono populację A1 zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj.: obejmującą pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR/MSI-H). Do badania w grupie A1 włączono 165 pacjentek, przy czym w analizie skuteczności uwzględniono 143 pacjentki. Mediana okresu obserwacji wyniosła 27,6 miesiąca. Jakość badania oceniono za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych – ocena to 8/8, co oznacza niskie ryzyko popełnienia błędów.

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania DOS ze refundowanymi komparatorami podjęto próbę odniesienia się do innych technologii stosowanych w ocenianym wskazaniu. Zestawiono wyniki uzyskane w grupie leczonej DOS w badaniu GARNET z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-775 dla komparatora (CTH: doksorubicyna/paklitaksel). Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie zestawienia jest obarczone znaczną niepewnością, gdyż zaobserwowano znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniami. Wykonano także porównanie pośrednie MAIC (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*) na podstawie danych z badań GARNET i UK RWE. Do badania UK RWE kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI, w związku z czym odstąpiono od przytaczania danych w treści rekomendacji.

Skuteczność

W badaniu GARNET w ramieniu A1 dla okresu obserwacji o medianie 27,6 miesiąca sprawozdano dane dla 143 pacjentów.

Przeżycie całkowite (OS)

Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji w badaniu, mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Z uwagi na brak wyników, wnioskowanie o wpływie interwencji na OS na podstawie badania GARNET jest ograniczone.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 6,0 miesiąca (95%CI: 4,1–18,0).

Odpowiedź całkowita na leczenie (CR)

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 45,5% pacjentów.

Progresja choroby (PD)

Progresję choroby odnotowano u 35,7% pacjentów.

Jakość życia

Ocenę jakości życia wykonano przy użyciu skali EORTC-QLQ-C30. Wyniki przedstawiono dla analizy śródkresowej z datą odcięcia 01.03.2020 r., w której uwzględniono wyniki 94 ze 126 pacjentek, które otrzymały co najmniej 1 dawkę DOS. Wyniki obejmowały ocenę ogólnej jakości życia i objawów choroby.

Wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia, a pogorszenie objawów odnotowano u 25% pacjentek. W badaniu nie przedstawiono informacji czy zaobserwowane wyniki były istotne statystycznie lub klinicznie.

Bezpieczeństwo

W badaniu GARNET nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem DOS.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u 99,3% pacjentów (152 z 153), w tym w stopniu ≥ 3 w 56,9% (87 z 153). Do najczęściej raportowanych TEAE ogółem należały: nudności (32,6%), biegunka (27,9%), niedokrwistość (27,1%) i zmęczenie (24,8%). Najczęstszymi zdarzeniami zaistniałymi w trakcie leczenia CTH były: nudności (46,4%), niedokrwistość (48,7%), zmęczenie (27,6%) i zaparcia (24,5%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 70,6% pacjentów (108 z 153), w tym w stopniu ≥ 3 w 17,6% (27 z 153). Do najczęściej raportowanych TRAE ogółem należały: biegunka (16,3%), astenia (15,7%), zmęczenie (13,7%) i nudności (12,4%). Z kolei najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem CTH ogólnie w badaniu KEYNOTE-775 były: nudności (40,5%), niedokrwistość (38,7%), neutropenia (32,7%) i łysienie (30,2%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 34,1% pacjentów (44 z 153).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 11,6% pacjentów (15 z 153).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

Na stronie FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Jemperli, które nie znajdują się w ChPL produktu.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących dostarlimab z refundowanymi komparatorami. Z uwagi na znaczne ryzyko błędu, przedstawione zestawienia wyników i porównania pośrednie należy interpretować z ostrożnością.

W porównaniach pośrednich Wnioskodawca odnotował znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanej interwencji DOS – GARNET i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatora m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Tym samym wyniki analizy klinicznej należy interpretować z ostrożnością.

W badaniu GARNET niewielka liczba pacjentów oraz krótki okres obserwacji mogły nie pozwolić na obserwację zdarzeń niepożądanych, które występują z niską częstością lub są wynikiem długotrwałego stosowania terapii.

Ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY ($3 \times 58\,642$ PLN).

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

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności dostarlimabu (Jemperli) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Porównywano DOS względem BStC, tj. chemioterapii standardowej i hormonoterapii. Z uwagi na brak danych z badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania DOS do BStC, wykorzystano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), przy tworzeniu którego wykorzystano dane z GARNET, KEYNOTE-775, UK RWE oraz danych GUS o średniej długości życia. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (przyjęto 40 lat). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), który uznano za tożsamy z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent). Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty podania leków, koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty monitorowania po progresji, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ stosowanie terapii DOS w miejsce BStC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania DOS vs BStC wyniósł [redacted] PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] PLN/QALY z RSS. Wartość ICUR bez RSS znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W wariantcie z RSS oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy progowej wnioskodawcy wskazują, że przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] PLN za opakowanie leku. Oszacowana cena zbytu netto jest [redacted] od zaproponowanej ceny w wariantcie z RSS oraz [redacted] od zaproponowanej ceny w wariantcie bez RSS.

Przeprowadzono jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości. Największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [redacted].

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii w wariancie z RSS wyniosło średnio ██████%, natomiast w wariancie bez RSS wyniosło ██████%.

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy jest oparcie jej na modelu ekonomicznym, który został utworzony na podstawie założeń bez silnego umocowania w empirycznych obserwacjach w badaniu klinicznym. W efekcie uzyskane wartości liczbowe powinny być interpretowane z daleko idącą ostrożnością, gdyż ich związek ze zjawiskami, które mają być w nim odzwierciedlone, może być słaby. Szczególne wątpliwości budzi ekstrapolacja danych z obserwacji krótkoterminowych (2 lata obserwacji w badaniu GARNET vs 40 lat w modelu [10 lat w wariancie analizy wrażliwości]), przyjęcie następstw terapii, które nie zostały udokumentowane w badaniach klinicznych (m.in. OS, PFS, czas trwania terapii) oraz nieuprawnione wnioskowanie o jednoznacznych różnicach w efektywności klinicznej przy braku dowodów naukowych bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.);

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w przedmiotowym wskazaniu, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.).

Cena zbytu netto produktu Jemperli, przy której koszt jego stosowania będzie nie wyższy niż koszt stosowania technologii dotychczas refundowanej w przedmiotowym wskazaniu o najkorzystniejszym CUR (tj. ██████), jest ██████.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą NFZ.

Rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. W scenariuszu nowym przyjęto, że oceniany produkt leczniczy będzie objęty refundacją na zasadach określonych we wniosku.

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wnioskodawca oszacował w kolejnych latach analizy na: [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku, co stanowi 100% populacji spełniającej kryteria programu lekowego w Polsce.

Wyniki wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą w wariantcie z RSS: [redacted] w I roku refundacji oraz [redacted] w II roku refundacji, zaś w wariantcie bez RSS odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Przeprowadzono analizę wrażliwości. Największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miało uwzględnienie alternatywnych parametrów dotyczących [redacted].

Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z opiniami uzyskanymi od ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej wynosi około 250–350 pacjentek, co jest wartością [redacted] niż wskazana przez wnioskodawcę w analizie podstawowej. Model wnioskodawcy dla populacji 350 pacjentek w wariantcie z RSS wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w I roku i o [redacted] w II roku.

Ograniczenia

W analizie wpływu na budżet wykorzystano oszacowania z analizy ekonomicznej, której wiarygodność jest niska.

Opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów oraz stanowisko Rady Przejrzystości wskazują, że przyjęta w analizie podstawowej liczebność populacji docelowej może być znacznie niedoszacowana, a faktyczna liczba pacjentek może znacznie przekroczyć wariant maksymalny analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie odnosi się do istotnych ograniczeń przedstawionej analizy oraz wynikających z nich niepewności. W szczególności nie wykazano w analizie klinicznej wielkości dodatkowych efektów zdrowotnych względem refundowanych komparatorów przyjętych jako baza do wyliczeń w modelu ekonomicznym oraz do leczenia potencjalnie może zostać zakwalifikowanych znacznie więcej pacjentów.

Z uwagi na znaczne ryzyko przeszacowania uzyskiwanych efektów zasadnym byłoby pogłębienie zaproponowanego RSS do poziomu, przy którym wartość ICUR będzie znajdowała się poniżej progu opłacalności, przy jednoczesnym przyjęciu [redacted]. Z uwagi na niepewność oszacowań efektu zdrowotnego istotne jest uzależnienie finansowania terapii dostarlimabem od efektów zdrowotnych (skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo) uzyskiwanych u pacjentów w programie lekowym.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca zaproponował obniżenie realnych cen leków refundowanych w leczeniu zamkniętym o 5% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. Uwzględniono wybrane leki, którym do końca 2023 roku wygasa decyzja refundacyjna.

Zaproponowane rozwiązanie

– szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Do analizy włączono 6 rekomendacji klinicznych – Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (PTGO), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology z 2021 r. (ESGO - ESTRO – ESP), Spanish Society of Medical Oncology - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer z 2022 r. (SEOM-GEICO), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO) oraz British Gynaecological Cancer Society z 2021 r. (BGCS).

Wnioskowany lek (dostarlimab) wymieniany jest przez większość odnalezionych wytycznych u pacjentek z nawrotowym, zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) - PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022).

PTGO 2023 wskazuje, że u chorych z niedoszczętnie zoperowanym rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min. 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia. Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem. Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapią inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych.

NCCN 2023 wskazuje, że w przypadku drugiej lub kolejnej linii leczenia można zastosować inne schematy chemioterapii, a w określonych okolicznościach m.in. dostarlimab w przypadku guzów dMMR/MSI-H. Także według SEOM-GEICO 2022 dostarlimab lub pembrolizumab mogą być zastosowane jako leczenie drugiego rzutu w przypadku raków z dMMR.

Zgodnie z ESMO 2022 po podaniu platyny w przypadku niepowodzenia leczenia u pacjentów z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICB (blokady punktów kontrolnych układu odpornościowego). ESMO 2022 wskazuje także, że dla tego wskazania zatwierdzono ostatnio również dostarlimab.

Wytyczne BGCS 2021 rekomendują u pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast w przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe. Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu w przypadku nowotworu z dMMR, POLE lub z dużym obciążeniem mutacją należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1. BGCS 2021 nie wymieniają konkretnych inhibitorów PD-1/PD-L1, ale zaznaczają, iż np. stosowanie dostarlimabu (badanie GARNET) pozwoliło uzyskać 42% odsetek obiektywnych odpowiedzi u 71 pacjentów.

Według ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się dokсорubicynę i paklitaksel, a u pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. Wytyczne wskazują także na immunoterapię opartą na przeciwciałach anty-PD1 (pembrolizumab) w leczeniu drugiego rzutu raków z MSI/MMRd lub połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie oraz udział w badaniu klinicznym. ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie wymienia dostarlimabu wśród wskazanych inhibitorów PD L1.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne: NICE 2022 i SMC 2022 oraz 4 negatywne: CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021, G-BA 2021.

Zgodnie z pozytywną warunkową rekomendacją NICE 2022 dostarlimab jest rekomendowany u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczonych uprzednio chemioterapią zawierającą platynę, jako opcja terapeutyczna w ramach funduszu *the Cancer Drugs Fund*. Podkreślono, że wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii, ponowna ocena planowana jest po 3 latach. W pozytywnej warunkowej rekomendacji SMC 2022 wskazano, że dostarlimab został dopuszczony do stosowania pod warunkiem prowadzenia bieżącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji oraz ponownej oceny, gdy będą dostępne pełne dane z badania GARNET oraz RUBY (RUBY to badanie w innej populacji niż rozważana, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).

W rekomendacjach negatywnych podkreślono znaczną niepewność wyników przedstawionego badania GARNET, wynikającą z jego metodyki (brak randomizacji, brak porównania z komparatorami, brak zaślepienia, mała liczebność próby, krótki okres obserwacji) oraz brak możliwości wyciągnięcia wniosków z przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dostarlimabu z komparatorami, ze względu na jego znaczne ograniczenia. W rekomendacji G-BA 2021 wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści ze stosowania dostarlimabu w ocenianym wskazaniu. We wszystkich badaniach, które firma wykorzystała do porównania z badaniem dla dostarlimabu brak było informacji na temat statusu MMR/MSI u pacjentek. Oceniane populacje były zatem niezgodne z populacją pacjentek z badania GARNET. Ponadto przyjęto nieodpowiednią terapię porównawczą lub metodę analityczną. Komitet G-BA ustalił, że odpowiednia terapia alternatywną może obejmować leczenie hormonalne (HTH), chemioterapię (CTH) i najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Finansowanie w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Jemperli jest finansowany w [REDAKTOWANE] na 30 wskazanych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa została przygotowana na podstawie zlecenia z 9 grudnia 2022 r. (znak pisma PLR.4500.1745.2022.18.MKO) w sprawie oceny produktu leczniczego Jemperli (dostarlimabum), roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872, we wskazaniu do stosowania w nowym programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD 10: C54)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.72.2022 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka endometrium (ICD 10: C54)«” z 13 kwietnia 2023 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Jemperli (dostarlimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54).