



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.423.1.16.2025

Data ukończenia: 30 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)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.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)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.; GSK Services Sp. z o.o.; AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślenia 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślenia 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

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
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	Brak danych
BTCRC	<i>Big Ten Cancer Research Consortium</i>
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCT	Próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Białko kodowane przez gen CTLA4
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 (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DOS	Dostarlimab
DUR	Durwalumab
EC	Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FACT/GOG-NTX	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity</i>
FACT-En	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Endometrial</i>

FACT-En-TOI	<i>Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FACT-GOG	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Gynecologic Oncology Group</i>
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	Inhibitor punktu kontrolnego (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHC	Immunohistochemia
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAEs	Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
irRECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na immunoterapię w nowotworach litych (ang. <i>immune-related response evaluation criteria in solid tumors</i>)
ITT	Typ analizy zgodny z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LS	Najmniejsze kwadraty (ang. <i>least squares</i>)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MMR	System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych/nukleotydów (ang. <i>mismatch repair</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MSS	Stabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite stable</i>),
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	Niraparyb
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)

NR	Nie uzyskano (ang. <i>not reached</i>)
OLA	Olaparyb
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PARP	Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death ligand-1</i>)
PEM	Pembrolizumab
PEM/CHT	Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (ang. <i>progression-free survival on next line therapy</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. <i>proficient mismatch repair</i>)
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
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. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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

TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse event</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47

4.3. Komentarz Agencji	48
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	55
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2. Wyniki analizy progowej	62
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	67
5.4. Komentarz Agencji	70
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	71
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	78
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	80
6.4. Komentarz Agencji	80
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	81
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
10. Kluczowe informacje i wnioski	86
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	91
12. Źródła.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.4396.2024.15.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD- 10: C54)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.03.2025 r., znak PLR.4500.4396.2024.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 05.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126

w ramach programu lekowego „B.148. Leczonych chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.04.2025 r., znak pisma OT.423.1.16.2025.4.KG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.05.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED] Warszawa 2024
- Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, Analiza kliniczna, [REDACTED] Warszawa 2024
- Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, Analiza ekonomiczna, [REDACTED] Warszawa 2024
- Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED] Warszawa 2024
- Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.16.2025.4.KG, [REDACTED], Warszawa 2025

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02, leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	Pembrolizumab
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PDL2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Antyngiogenne działanie lenwatynibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodkowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia układowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<u>Ogólne kryteria kwalifikacji:</u> 1. stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2. wiek 18 lat i powyżej; 3. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4. wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 5. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 7. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <u>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii:</u> 1. potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze): a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową;

	- w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, - w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2. zidentyfikowana obecność albo brak obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Źródło: ChPL Keytruda, proponowany PL B.148.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego - EMA: 21.10.2024 r. Pembrolizumab w leczeniu zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium - FDA: 17.06.2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Czerniak • Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) • Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma) • Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang.cHL, classical Hodgkin lymphoma), • Rak urotelialny, • Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), • Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cel carcinoma), • Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient), • Rak przełyku, • Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer), • Rak endometrium ○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. ○ Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. • Rak szyjki macicy, • Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction) • Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach (Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka).

	Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego Keytruda w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.
--	---

Źródło: ChPL Keytruda, Proponowany PL B.148

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Keytruda podlegał ocenie Agencji w 2024 r., we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Pembrolizumab miał być stosowany w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, uzyskując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

Pembrolizumab wielokrotnie podlegał ocenie Agencji w innych wskazaniach. Oceny te dotyczyły zasadności finansowania produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka obejmującego m.in.: nerki, piersi, jelito grube, przełyk, narządy głowy i szyi. Dodatkowo produkt leczniczy Keytruda był wielokrotnie oceniany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje ze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania produktu leczniczego Keytruda w ramach leczenia chorych na raka endometrium.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64 z dnia 8 lipca 2024 r.	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126 w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54). <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> (...) Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 rak endometrium są: ➤ w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54: • karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w leczeniu nawrotowego raka Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 64/2024 z dnia 08.07.2024 r. 2 bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG). ➤ w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (chyba, że wskazano inaczej): • goserelinum, • medroxyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji), • octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe), • tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe). ➤ w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD10: C54)” (załącznik B.148) finansowaniem objęty jest dostarlimab. Lek ten udostępniany jest pacjentkom dorosłym: • z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium ≥IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; • po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; • ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu. <u>Główne argumenty decyzji:</u> • Brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z dostępnymi komparatorami; • Niepewna efektywność kosztowa.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 67 z dnia 11 lipca 2024 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” na zaproponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Ocena dotyczy poszerzenia dostępności pembrolizumabu o populację chorych na raka endometrium. Aktualnie w programie lekowym B.148 pacjenci otrzymują leczenie dostarlimabem. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem przeprowadzono analizę MAIC. Uwzględniono wyniki dwóch pierwotnych badań II fazy KEYNOTE-158 i Bellone 2022, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Dla dostarlimabu wykorzystano wyniki jednoramiennego badania GARNET. Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obydwu terapii. Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniem związanym głównie z brakiem badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z komparatorem. Wyniki porównania pośredniego cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Rekomendacje Agencji HTA są niejednoznaczne. Odnaleziono trzy warunkowo pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) oraz trzy negatywne (HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023) rekomendacje refundacyjne. Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda. Natomiast negatywnie zaopiniowano refundację leku Keytruda ze względu na brak dodatkowej korzyści z jego stosowania. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy koszt stosowania pembrolizumabu w porównaniu do terapii dostarlimabu jest [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS. Obliczenia uwzględniające RSS dla dostarlimabu wskazują jednak na [] koszt leczenia pembrolizumabem, []. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu RSS spowoduje [] wydatków płatnika publicznego o ok. [] zł i [] zł odpowiednio w I i II roku refundacji. Oszacowania Agencji uwzględniające rzeczywistą cenę komparatora wskazują na [] wydatków budżetu płatnika rządu ok. [] zł w kolejnych latach analizy. Wnioskowanie obarczone jest niepewnością dotyczącą liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią związaną z brakiem dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej. Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny uznaje za zasadną możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka poprzez obniżenie ceny hurtowej brutto lub zaproponowania dodatkowego mechanizmu na zasadzie <i>pay-back</i> o dodatkowe [] zł za każde zrefundowane opakowanie leku w programie B.148..

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0 Pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowanie wskazanie

Zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Keytruda obejmuje skojarzenie z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Keytruda będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach rozszerzonego, istniejącego programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, produkt leczniczy Keytruda ma być refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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 łitego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) tj.:

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

Źródło: WS.4220.3.2021, OT.423.1.42.2024

Istnieją dwa typy raka endometrium, różniące się przyczynami molekularnymi, agresywnością, rokowaniem i wiekiem, w którym występują:

- typ I, (80-90% przypadków) – gruczolak endometrium (stopień G1/G2) – występuje w wieku okołomenopauzalnym, rozwija się na podłożu rozrostu endometrium, związku ze stymulacją estrogenami (dobrze rokujący)
- typ II – dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia, nie ma związku ze stymulacją hormonalną, histologicznie jest gruczolakowym rakiem surowicznym, jasnokomórkowym, endometrialny (o wysokim stopniu złośliwości – stopień G3) (gorzej rokujący)

Źródło: MP 2021, APD wnioskodawcy

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

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

Źródło: ICD-10, APD wnioskodawcy

Tabela 5 Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.) (źródło: PTGO 2023)

I	Rak ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Rak zaawansowany miejscowo: naciekanie przyległych struktur do macicy (T3) lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki (T3A)
IIIB	Rak nacieka pochwę i/lub przymacicza i/lub narządy miednicy: jelito, pęcherz moczowy bez zajęcia śluzówki (T3B)
IIIC	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4) i/lub przerzuty odległe (M1) i/lub zajęcie poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)
IVA	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4)
IVB	Przerzuty odległe / poza miednicę / M1 i/lub do poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)

Epidemiologia

Rak trzonu macicy to szósty z kolei najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszym nowotworem ginekologicznym w Europie oraz na świecie.

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzanymi w ramach rejestru GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) liczba nowych przypadków raka trzonu macicy (w tym raka endometrium) w roku 2022 na świecie, wyniosła 420 368, co odpowiada zapadalności na poziomie 10,7 na 100 tys. kobiet (współczynnik surowy, crude rate). Estymowana liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy wyniosła 97 723 (współczynnik śmiertelności = 2,5 na 100 tys.). Według szacunków GLOBOCAN na świecie w 2022 r. żyło ok. 351 tys. kobiet z rakiem trzonu macicy. Z kolei w Europie w 2022 r. odnotowano 124 874 przypadków raka endometrium (współczynnik surowy: 32,3 na 100 tys. osób) i 130 272 zgonów z jego przyczyny (7,8 na 100 tysięcy osób).

Źródło: rejestr GLOBOCAN, OT.423.1.42.2024

W 2015 roku w Polsce nowotwór złośliwy trzonu macicy był czwartym najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym w populacji kobiet (po raku piersi, jelita grubego i płuc) – zarejestrowano 6 243 nowe przypadki, co stanowiło 7,6% wszystkich raków, z kolei liczba zgonów w wyniku tej choroby wynosiła 1 690 (3,8%).

Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN, która została przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory* pokazują, że w 2022 roku w Polsce odnotowano około 8 tys. przypadków raka trzonu macicy, co stanowi 7,9% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. Rak trzonu macicy był szóstym co do liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów w Polsce (4,2% spośród wszystkich nowotworów). Łącznie odnotowano 2 275 przypadków zgonów z powodu tego nowotworów.

Źródło: Markowska, rejestr GLOBOCAN, APD wnioskodawcy

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

Źródło: KRN 2022, KRN 2024, APD wnioskodawcy

Rokowanie

Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie i szanse wyleczenie są duże, sięgając 80–90% przeżyć 5-letnich (Tab. 6). W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze, konieczne jest bardziej agresywne leczenie i udaje się wyleczyć 30–50% chorych. Niezwykle ważne jest, by leczenie rozpoznanego raka trzonu macicy prowadzone było w specjalistycznym ośrodku onkologicznym. Zwiększa to znacznie szanse chorych na wyleczenie, zwłaszcza dzięki szybkiemu ustaleniu właściwego rozpoznania i dostosowaniu do niego leczenia.

Źródło: Wielkopolskie Centrum Onkologii 2024, APD wnioskodawcy

Tabela 6. 5-letnie przeżycie według stopnia zaawansowanie na podstawie FIGO z 2009 r. (źródło: PTOK 2013, APD wnioskodawcy)

Stopień FIGO	5-letnie przeżycie
IA	96%
IB	87%
II	80%
IIIA	48%
IIIB	53%
IIIC1	60%
IIIC2	53%
IVA	57%
IVB	16%

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) i leczonych w programie lekowym B.148.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54 wraz z podkodami) w okresie 2017 – 2025, u których sprawozdano dany kod

Kod wg ICD-10	Rok								
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025 (do 23.05.)
C54	24574	25147	25644	22 971	22 935	22 987	24 357	25 112	9 828
C54.0	818	892	1023	992	1 073	1 026	1 274	1 410	392
C54.1	6979	7085	7175	6 234	6 576	6 755	7 203	7 444	2 533
C54.2	4207	4011	3723	3 154	3 323	3 326	3 240	3 113	1 013
C54.3	147	176	144	110	136	131	113	133	47
C54.8	4764	4256	3849	3 506	3 545	3 667	3 821	3 674	1 333
C54.9	14278	15361	16833	15 932	17 353	18 416	19 848	21 414	8 979

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.148

Substancja czynna	Rok		
	2023	2024	2025 (do 23.05.)
Dostarlimab*			
Liczba pacjentów	3	126	92
Liczba świadczeń	3	741	200
Pembrolizumab**			
Liczba pacjentów	X	12	14
Liczba świadczeń	X	30	37

* od 2023 r. dostarlimab jest refundowany w kolejnej linii leczenia; od kwietnia 2025 jest refundowany w pierwszej linii leczenia

** pembrolizumab jest refundowany w kolejnej linii leczenia

Stanowiska eksperckie

W ramach prac wykorzystano 1 opinię ekspercką: od dr hab. Radosława Mądrego – Przewodniczącego Polskiej Grupy Onkologii.

Ekspert szacuje, że liczba dorosłych pacjentek z rakiem endometrium, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 315-370.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Populacja	Dr hab. Radosław Mądry Przewodniczący Polskiej Grupy Onkologii			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośle pacjentki chore na pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) raka endometrium lub nawrotowego raka endometrium, które kwalifikują się do leczenia systemowego	?	5995 (2022)	?	Nie mam danych ile chorych w Polsce obecnie żyje /
Dorośle pacjentki chore na pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) raka endometrium lub nawrotowego raka endometrium, które kwalifikują się do leczenia systemowego spełniające kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego	?	5995 (2022)	315 - 370	Własne obliczenia

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 15.05.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentek z opornym na leczenie/nawrotowym rakiem endometrium. Przeszukano następujące źródła:

- Strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (<https://ptgo.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- Strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),

- o American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
- o Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>),
- o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
- o European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
- o The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
- o National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- o Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
- o New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search),
- o Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>),
- o Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Pozytywna decyzja w zakresie rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla pembrolizumabu obejmująca stosowanie w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium została wydana przez Komisję Europejską 21.10.2024 r. Natomiast FDA zaakceptowało stosowanie pembrolizumabu w ww. wskazaniu w dniu 17.06.2024 r. W związku z powyższym do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych od 2024 r.

Łącznie do analizy włączono 2 dokumenty wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z rakiem endometrium: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2025 r., National Cancer Institute (NCI) 2025 r.

Według wytycznych NCCN 2025.v3 w pierwszej linii terapii systemowej raka endometrium w stadium zaawansowania III-IV, jako jeden z kilku preferowanych schematów, rekomenduje się chemioterapię karboplatiną i paklitaksemem w skojarzeniu z pembrolizumabem (za wyjątkiem mięsakoraka). Wśród pozostałych zalecanych schematów terapii systemowych skojarzonych z chemioterapią wymienia się: dostarlimab (stadia zaawansowania III-IV), durwalumab (stadia zaawansowania III-IV, tylko pacjentki z dMMR), trastuzumab (stadia zaawansowania III-IV, pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macic lub mięsakorakiem macicy), bewacyzumab (stadia zaawansowania III-IV z mierzalną chorobą).

W wytycznych NCI 2025 jako opcje leczenia raka endometrium w stadium III, IV oraz raka nawrotowego wskazują: chirurgię, a następnie chemioterapię i radioterapię, terapię hormonalną, terapię biologiczną, immunoterapię oraz udział w badaniach klinicznych. Zaznaczono, że leczenie pacjentek z rakiem endometrium w stadium IV zależy od lokalizacji przerzutów i objawów związanych z lokalizacją choroby.

Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią został wymieniony w wytycznych wśród immunoterapii wykazujących aktywność i korzyści w leczeniu pacjentek z zaawansowanym stadium i nawrotowym rakiem endometrium (obok skojarzenia pembrolizumab + lenwatynib oraz dostarlimab + chemioterapia).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI 2025 Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Zalecenie praktyki klinicznej National Cancer Institute (NCI) dotyczące opcji leczenia raka endometrium w stadium III, IV i nawrotowym. Opcje terapeutyczne obejmują: • Chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia. • Chemioterapia i radioterapia. • Terapia hormonalna. • Terapia biologiczna. • Immunoterapia. • Badania kliniczne. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium w stadium IV jest podyktowane lokalizacją przerzutów i objawami związanymi z lokalizacją choroby. <u>Immunoterapia</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wraz z opublikowaniem wyników <i>The Cancer Genome Atlas</i> i w miarę zdobywania wiedzy na temat molekularnych czynników raka endometrium, zastosowanie immunoterapii zostało ocenione w leczeniu zaawansowanej i nawracającej choroby. - W badaniu 309/KEYNOTE-775 (NCT03517449) porównywano połączenie pembrolizumabu (200 mg dożylnie [IV] co 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli) i lenwatynibu (20 mg doustnie dziennie) z wybraną przez lekarza chemioterapią: - Przy medianie obserwacji wynoszącej ok. 12 mies. w obu grupach, przeżycie całkowite (OS) było IS dłuższe u grupy pacjentów otrzymującej pembrolizumab i lenwatynib. Korzyść utrzymywała się pomimo statusu MMR. Wśród wszystkich pacjentów mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 7,3 mies. w grupie pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab i lenwatynib oraz 3,8 mies. w grupie pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię (HR: 0,56; 95%CI: 0,48; 0,66; p<0,001). Mediana OS wyniosła 18,7 mies. dla pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab i lenwatynib oraz 11,9 mies. dla pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię (HR: 0,65; 95%CI: 0,55; 0,77; p<0,001). - Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym w grupie eksperymentalnej było nadciśnienie tętnicze. - W innym randomizowanym badaniu III fazy – KEYNOTE-868 (NRG-GY018 [NCT03914612]) oceniano odpowiedź na pembrolizumab u kobiet z mierzalną chorobą w stadium III lub IVA lub u kobiet z chorobą w stadium IVB lub nawracającą chorobą. Kobiety zostały przydzielone do skojarzenia karboplatyny i paklitakselu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu jako leczenia pierwszego rzutu. - Przy medianie obserwacji wynoszącej 12,0 mies., 1-roczy PFS dla pacjentów z guzami dMMR wynosił 74% w grupie pembrolizumabu i 38% w grupie placebo (HR: 0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001). [B1] - Przy medianie obserwacji wynoszącej 7,9 mies., mediana PFS dla pacjentów z guzami pMMR wyniosła 13,1 mies. w grupie pembrolizumabu i 8,7 mies. w grupie placebo (HR: 0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001). [B1]. - Niezależnie od statusu MMR, pembrolizumab wykazał znaczącą poprawę PFS u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. - W randomizowanym badaniu KEYNOTE-B21 (NCT04634877) pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem endometrium wysokiego ryzyka w stadium od I do IVA (w tym rakowiakiem) bez objawów choroby po operacji, otrzymały sześć cykli chemioterapii z opcjonalną EBRT lub cztery cykle chemioterapii, a następnie chemioradioterapię. Pacjentki losowo przydzielone do otrzymywania adiuwantowego pembrolizumabu lub placebo co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie co 6 tygodni przez 6 cykli. Łącznie 66% pacjentek miało chorobę w stadium III lub stadium IVA, 26% miało guza dMMR, a 67% było leczonych radioterapią. - Przy medianie obserwacji wynoszącej 24 mies., 2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od choroby (DFS) wynosił 75% w grupie pembrolizumabu i 76% w grupie placebo (HR: 1,02; 95%CI: 0,79; 1,32; p = 0,57). [B1] - W kohorcie dMMR 2-letni wskaźnik DFS wynosił 92,4% w grupie pembrolizumabu i 80,2% w grupie placebo (HR: 0,31; 95%CI: 0,14; 0,69). - Żadna inna z góry określona podgrupa nie odniosła korzyści z dodania pembrolizumabu. - W badaniu RUBY (NCT03981796) udział wzięły kobiety z rakiem endometrium w stadium III, IV lub nawracającym rakiem endometrium bez względu na typ histologiczny, niepoddającym się leczeniu. W przeciwieństwie do badań 309/KEYNOTE-775 i NRG-GY018, niektóre pacjentki bez mierzalnej choroby kwalifikowały się do włączenia do badania. Kobiety zostały losowo przydzielone do otrzymywania karboplatyny i paklitakselu z lub bez dostarlimabu (500 mg dożylnie) co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie dostarlimabu podtrzymującego (1000 mg dożylnie co 6 tygodni) przez okres do 3 lat. - Przy medianie obserwacji wynoszącej ok. 2 lata, grupa otrzymująca dostarlimab z ogólnej populacji miała o 36% niższe ryzyko progresji lub zgonu (HR: 0,64; 95%CI: 0,51; 0,80; p<0,001). Grupa otrzymująca dostarlimab z populacji dMMR miała o 72% niższe ryzyko progresji lub zgonu (HR: 0,28; 95%CI: 0,16; 0,50; p<0,001). Podobną korzyść zaobserwowano w OS (HR: 0,64; 95%CI: 0,46; 0,87; p = 0,0021 dla całej populacji; HR: 0,30; 95%CI: 0,13; 0,70 dla populacji dMRR). [B1].
	<u>Poziom dowodów:</u> A1 – RCT z punktem końcowym w postaci przeżycia całkowitego (OS) od określonego momentu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności specyficznej dla przyczyny. A2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym w postaci OS od określonego momentu, całkowitej śmiertelności lub śmiertelności specyficznej dla przyczyny. A3 – RC z punktem końcowym w postaci jakości życia, która jest dobrze udokumentowana, istotna klinicznie i starannie oceniona. B1 – RCT z punktem końcowym w postaci przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od nawrotu (RFS), przeżycia wolnego od choroby (DFS) lub przeżycia wolnego od progresji (PFS). B2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym w postaci EFS, DFS, PFS lub starannie ocenionej jakości życia. B3 – RCT z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3. B4 – Nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z zaplanowanym porównaniem skuteczności, obejmujące punkt końcowy w postaci OS od określonego momentu, całkowitej śmiertelności, śmiertelności specyficznej dla przyczyny, starannie ocenionej jakości życia, EFS, DFS, PFS lub różnic w odpowiedzi guza.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	C1 – Serie przypadków lub inne obserwacyjne projekty badawcze, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym w postaci OS od określonego momentu, całkowitej śmiertelności, śmiertelności specyficznej dla przyczyny lub starannie ocenionej jakości życia. C2 – Serie przypadków lub inne obserwacyjne projekty badawcze, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, punktem końcowym w postaci EFS, DFS, RFS lub PFS. C3 – Serie przypadków lub inne obserwacyjne projekty badawcze, z tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3. D – doświadczenia anegdotyczne lub opinie ekspertów.
NCCN 2025 v.3 Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji	Zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dotyczące nowotworów macicy, w których przedstawiono oddzielne zalecenia dla nowotworów endometrium <u>Terapia systemowa (podstawowe leczenie lub uzupełniające w stadium I-IV):</u> Radiochemioterapia • Preferowane schematy ○ cisplatyna + radioterapia, a następnie karboplatyna/paklitaksel • Inne zalecane schematy (jeśli cisplatyna i karboplatyna są niedostępne) ○ kapecytabina/mitomia (kategoria 2B) ○ gamcytabina (kategoria 2B) ○ paklitaksel (kategoria 2B) Terapia systemowa • Preferowane schematy ○ karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (stadia zaawansowania III-IV, za wyjątkiem mięsakoraka) (kategoria 1)^{a,b,c}, ○ karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (stadia zaawansowania III-IV) (kategoria 1)^{b,c,d}, ○ karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (stadia zaawansowania III-IV, tylko pacjentki z dMMR) (kategoria 1)^{c,d,e}, ○ karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (stadia zaawansowania III-IV, pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy)^{c,f}, ○ karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab (stadia zaawansowania III-IV z mierzalną chorobą)^e, ○ karboplatyna/paklitaksel. Wszystkie rekomendacje należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej. ^aW przypadku stadium III lub IVA z mierzalną chorobą po operacji lub stadium IVB z mierzalną chorobą lub bez niej. Dla pacjentek niespełniających kryteriów kwalifikacji do badania NRG-GY018 należy rozważyć karboplatynę/paklitaksel + pembrolizumab w przypadku guzów dMMR w stadium III-IV (Van Gorp T, et al. Ann Oncol. Published online August 23, 2024). ^bhttps://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf ^cInhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne zawarte w tym schemacie mogą być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. ^dDla dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym rakiem endometrium: stadium IIIA, IIIB lub IIIC1 z mierzalną chorobą po operacji; stadium IIIC1 z mięsakorakiem, histologią jasnokomórkową, surowiczą lub mieszaną — niezależnie od obecności mierzalnej choroby; oraz stadium IIIC2 lub IV — niezależnie od obecności mierzalnej choroby. ^eDla stadium III z mierzalną chorobą po operacji i stadium IV z mierzalną chorobą lub bez niej. ^fDla pacjentek, które nie otrzymały wcześniejszej terapii trastuzumabem. <u>Pierwsza linia leczenia nawrotowego raka endometrium:</u> • Preferowane schematy ○ karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (za wyjątkiem mięsakoraka) (kategoria 1)^{1,2,3}, ○ karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (kategoria 1)^{1,2,3}, ○ karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (tylko pacjentki z dMMR) (kategoria 1)^{1,2,3}, ○ karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (pacjentki z HER2-dodatnim surowiczym rakiem macicy lub mięsakorakiem macicy)^{2,4}, ○ karboplatyna/paklitaksel (kategoria 1 dla mięsakoraka)⁵. • Inne rekomendowane schematy leczenia: ○ karboplatyna/docetaksel⁶, ○ karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab². • Przydatne w pewnych okolicznościach (terapia ukierunkowana na biomarkery: po wcześniejszej terapii opartej na platynie, w tym neoadjuwantowej i adjuwantowej): ○ pacjentki z pMMR: - lenwatynib/pembrolizumab (kategoria 1)¹; ○ pacjentki z TMB-H⁷: - pembrolizumab¹; ○ pacjentki z dMMR⁸:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- pembrolizumab¹; - dostarlimab¹. Wszystkie rekomendacje należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej. ¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf ² Inhibitory punktów kontrolnych i/lub przeciwciała monoklonalne zawarte w tym schemacie mogą być kontynuowane jako terapia podtrzymująca. Należy odnieść się do oryginalnego protokołu badania w celu uzyskania informacji o schematach dawkowania w terapii podtrzymującej. ³ Dla dorosłych pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium, niezależnie od obecności mierzalnej choroby. ⁴ Dla pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej terapii trastuzumabem. ⁵ Karboplatyna/paklitaksel jest preferowana wyłącznie u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej żadnej ogólnoustrojowej terapii. Może być rozważana jako opcja w ramach listy „Inne zalecane schematy leczenia”, jeśli ponowne zastosowanie będzie odpowiednie w leczeniu nawrotu choroby w pierwszej linii. ⁶ Docetaksel może być rozważany u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania paklitakselu. ⁷ NCCN zaleca wykonanie badania TMB-H, jeśli nie zostało ono wcześniej przeprowadzone. Pembrolizumab jest wskazany u pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi nowotworami o wysokim obciążeniu mutacyjnym (TMB-H ≥ 10 mutacji/megabazę (mut/Mb)), u których choroba postępowała po wcześniejszym leczeniu i którzy nie mają zadowalających opcji terapeutycznych. ⁸ W przypadku nawrotowego raka endometrium, NCCN zaleca wykonanie badania MSI-H lub dMMR, jeśli nie zostało ono wcześniej przeprowadzone. <u>Kategoria dowodów:</u> Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus NCCN ($\geq 50\%$, ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. Kategoria 3: Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody w NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.

BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); dMMR - zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA (ang. deficiencies in DNA mismatch repair); EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy); ESGO - European Society of Gynaecological Oncology; FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique); MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; TMB-H – nowotwory o wysokim obciążeniu mutacyjnym (ang. tumor mutational burden - high)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych, wykorzystano 1 opinię ekspercką: od dr hab. Radosława Mądrego – Przewodniczącego Polskiej Grupy Onkologii.

Tabela 11 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych.

Ekspert	Dr hab. n. med. Radosław Mądry Przewodniczący Polskiej Grupy Onkologii
Proszę o wskazanie czy wnioskowana terapia może być stosowana z następującą po niej radioterapią?	NIE – wnioskowana terapia jest stosowana w przypadku braku wskazań do radioterapii lub leczenia operacyjnego. Wyjątkiem może być późniejsza radioterapia odległych w czasie kolejnych przerzutów np. w CUN
Czy chemioterapia w połączeniu z radioterapią może stanowić alternatywę dla wnioskowanej technologii?	NIE – wnioskowana terapia jest stosowana w przypadku brak wskazań do radioterapii lub leczenia operacyjnego. Chemioterapia w połączeniu z radioterapią jest wskazana w innych sytuacjach klinicznych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	Obecnie dysponujemy w takiej samej populacji program B148 z dostalimabem. Wszedł do praktyki od 1.04.2025 i jego zapisy są identyczne co do kwalifikacji z proponowanym programem z pembrolizumabem. Problemem jest nadal niska ilość badań wykrywających chore z dMMR lub MSI
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Obligatoryjne wprowadzenie badań określających profil molekularnych chorych z rakiem trzonu i ich powiązanie z system finansowania leczenia
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Keytruda w omawianym wskazaniu?	Nie widzę zagrożenia

Ekspert	Dr hab. n. med. Radosław Mądry Przewodniczący Polskiej Grupy Onkologii
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>W analizie podgrup w populacji dMMR nie widać, aby jakaś grupa nie odnosiła korzyści z tej terapii.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie ma danych dla populacji u których leczenie będzie stosowane po wcześniejszej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej jaką przeprowadzono w czasie do 6 do 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii – taka populacja nie brała udziału w badaniu. Zapisy programu dla pembrolizumabu są takie same jak obecnie istniejący program dla dostalimabu pomimo że populacja chorych z badania rejestracyjnego dla pembrolizumabu była inna. W przypadku pembrolizumabu od zakończenia chemioterapii musiało minąć co najmniej 12 miesięcy aby chore mogły być kwalifikowane do badania. Nie ma również chorych z miesakorakiem w badaniu z pembrolizumabem</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Kwalifikacja chorych w stopniu III z wielkością resztek w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej jest wymogiem badania klinicznego ale nie codziennej praktyki. Taki cechy spełniają chore które są w stopniu III a nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Podpunkt 1.2 1) a część pierwsza jest w praktyce martwy.</i>
Proszę o wskazanie czy klasyfikacja zaawansowania nowotworów narządu płciowego u kobiet FIGO 2009 stanowi aktualnie obowiązujące narzędzie w polskiej praktyce?	<i>Obecnie obowiązuje swoista schizofrenia – FIGO 2009 używane jest do kwalifikacji do leczenia gdyż FIGO 2023 dopiero od zjazdu ESGO 2025 jest powiązane z zaleceniami postępowania. Równocześnie jak w innych nowotworach powiązania z badaniami klinicznymi czy programami lekowymi powoduje że FIGO 2009 nadal będzie używane</i>
Biorąc pod uwagę zapis kryterium kwalifikacji do programu lekowego dla pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu „zidentyfikowana obecność albo brak obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability high, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu”. a) Proszę o wskazanie czy w przypadku terapii skojarzonej z pembrolizumabem istnieje konieczność przeprowadzenia powyższych badań skoro jego zastosowanie nie jest uzależnione od występowania powyższych mutacji? Czy też zapis proponowanego programu powinien ulec zmianie w tym zakresie?	<i>Oznaczanie profilu molekularnego obecnie jest elementem określania stopnia zaawansowania (FIGO2023) oraz kwalifikuje do leczenia (ESGO 2025) – wiedza do jakiej jednego z pięciu podtypów chora należy jest kluczowa do zaplanowania leczenia. Faktycznie badanie NRG-GY018 wykazuje skuteczność dodania pembrolizumabu do chemioterapii a następnie jego stosowania w populacji dMMR oraz nie dMMR (pMMR) co równocześnie znalazło swoje odzwierciedlenie w rejestracji leku w Europie. Rozważenie rozszerzenia programu wydają się interesującą opcją. Należało by jednak wtedy dokonać wnikliwej analizy czy cała populacja pMMR powinna być leczona jak populacja dMMR. Analiza podgrup wykazuje że nie odniosą takiej korzyści chore wcześniej leczone chemioterapią oraz radioterapią oraz chore z podtypem jasnokomórkowym. Badanie NRG-GY018 nie granuluje również populacji z odniesieniem do typu POLYmut, NSMP ER positive, p53abn czy NSMP ER negative a wyniki innych badań wskazują, że różnice są bardzo istotne</i>
b) Czy powyższe badania przeprowadzane są rutynowo w ramach kwalifikacji do terapii?	<i>Oznaczanie profilu molekularnego obecnie jest elementem określania stopnia zaawansowania (FIGO2023) oraz kwalifikuje do leczenia (ESGO 2025) – wiedza do jakiej jednego z pięciu podtypów chora należy jest kluczowa do zaplanowania leczenia</i>
Propozycja programu wskazuje na możliwość stosowania wnioskowanego skojarzenia po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. a. Proszę o odniesienie się do tego powyższego zapisu w kontekście badania klinicznego dla terapii pembrolizumabem stosowanej w I linii leczenia.	<i>W przypadku pembrolizumabu od zakończenia chemioterapii musiało minąć co najmniej 12 miesięcy, aby chore mogły być kwalifikowane do badania. Brak danych co z populacją z nawrotem między 6 a 12 miesięcy</i>
b. Proszę o wskazanie, czy w powyższej sytuacji pembrolizumab w skojarzeniu będzie stosowany w I linii leczenia, czy w II linii leczenia?	<i>Zapis programu do leczenia pembrolizumabem w monoterapii zakłada „progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę” – w takiej sytuacji nie ma tutaj parametru czasowego – pacjentki po chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej będą mogły być leczone od razu pembrolizumabem lub dostalimabem w chwili stwierdzenia progresji.</i>

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologia medyczna	Odsetek pacjentów stosujących		Krótki uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Dr hab. n.med. Radosław Mądry Przewodniczący Polskiej Grupy Onkologii	Chemioterapia + dostarlimab	20%	Nowy program – nadal będzie rósł	10.1056/NEJMoa2216334
	Karboplatyna + Paklitaksel	80%	Pozostanie na poziomie 70% populacji	10.1200/JCO.20.01076
	Chemioterapia + durvalumab	0%	Obecnie poza finansowaniem	10.1200/JCO.23.02132

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2025 r. poz. 129), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:
 - Karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, gemcytabina (w przypadku mięsaka gładkokomórkowego) oraz trastuzumab (i.v. w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatyną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacją genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 wg ECOG).
- W ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”:
 - W I linii leczenia systemowego:

Dostarlimab (Jemperli) – leczenie chorych z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego z dMMR/MSI-H, po leczeniu operacyjnym, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub u których doszło do progresji choroby po leczeniu neo-/adjuwantowym.
 - W kolejnej linii leczenia systemowego:

Dostarlimab (Jemperli) oraz pembrolizumab (Keytruda): leczenie chorych z nawrotowym lub pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego z dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającej platynę.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu	Dostarlimab (Jemperli) refundowany jest obecnie w ramach leczenia chorych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającej platynę. Wnioskowane obecnie wskazanie pembrolizumabu obejmuje pacjentki w I linii leczenia, w związku z czym dostarlimab nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii lekowej (...). (...) Obecnie w Polsce refundowane są goserelina, tamoksyfen i octan megestrolu. Octan medroksyprogesteronu, który wielokrotnie był rekomendowany w odnalezionych wytycznych, nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Warto dodać, że goserelina nie była rekomendowana przez żadne z odnalezionych wytycznych. Wnioskowany pembrolizumab w badaniu rejestracyjnym był stosowany wśród pacjentek z rakiem trzonu macicy, które uprzednio mogły przejść terapię hormonalną. Ponadto hormonoterapia stosowana jest w innej sytuacji klinicznej niż schemat terapeutyczny z zastosowaniem pembrolizumabu, w związku z czym goserelina, tamoksyfen i octan megestrolu nie powinny być rozważane jako komparatory. (...) potencjalnymi komparatorami dla pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem według odnalezionych wytycznych klinicznych powinny być: • karboplatyna z paklitakselem, • karboplatyna z docetakselem, • karboplatyna z doksorubicyną ± cyklofosfamidem, • karboplatyna z paklitakselem i dostarlimabem, • karboplatyna z paklitakselem i bewacyzumabem, • karboplatyna z paklitakselem i trastuzumabem. Aktualnie zarówno docetaksel, jak i dostarlimab oraz bewacyzumab nie są refundowane w leczeniu pierwszej linii raka endometrium ze środków publicznych w Polsce, w związku z czym nie stanowią terapii alternatywnych dla pembrolizumabu w warunkach polskich. Wg wytycznych ESMO 2022 doksorubicyna powinna być stosowana w ramach 2. linii leczenia a nie 1. linii, tak jak wnioskowany pembrolizumab. Podobne stanowisko przedstawiły polskie wytyczne PTGO z 2023, co świadczy o tym, że doksorubicyna nie stanowi komparatora dla aktualnie wnioskowanej technologii medycznej. Trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną refundowany jest w Polsce w przypadku pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2t 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH (...). Odnalezione wytyczne rekomendują aby terapię przy użyciu trastuzumabu stosować w przypadku pacjentek z HER2-dodatnim surowiczym rakiem endometrium, w związku z czym trastuzumab nie stanowi komparatora dla aktualnie wnioskowanej technologii medycznej. Wszystkie odnalezione wytyczne jednogłośnie wskazują na zasadność zastosowania schematu chemioterapii zawierającej karboplatinę w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem trzonu macicy, które spełniają kryteria do rozpoczęcia I linii terapii systemowej. W związku z tym, należy uznać, że karboplatyna z paklitakselem jest właściwym komparatorem dla leku Keytruda skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem.	Wybór chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny. Zastosowanie chemioterapii jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Jednocześnie, zdaniem analityków Agencji za technologię opcjonalną należy przyjąć również dostarlimab, który od 1 kwietnia 2025 r. jest dostępny w pierwszej linii leczenia w programie lekowym B.148.

Wybór chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel) jako komparatora jest zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz polską sytuacją refundacyjną (chemioterapia karboplatyna + paklitaksel podlega finansowaniu w ocenianym wskazaniu).

Niemniej najnowsze wytyczne wskazują również, że w leczeniu części populacji docelowej można zastosować dostarlimab oraz durwalumab stosowane w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel (NCCN 2025). Jednocześnie dostarlimab (produkt Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (w pierwszej linii leczenia raka endometrium) dostępny jest od 1 kwietnia 2025 r. w ramach program B.148.

W związku z powyższym, w piśmie AOTMiT ws niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono się z prośbą o uwzględnienie dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jako technologii opcjonalnej dla wnioskowanego skojarzenia w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

Dodatkowo zwrócono się z prośbą i uwzględnienie jako komparatora dodatkowego terapii durwalumbem z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu, która obecnie podlega ocenie Agencji.

W odpowiedzi wnioskodawcy wskazano m.in., że zarówno dostarlimab (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej w monoterapii w pierwszej linii leczenia subpopulacji z niesprawnie działającym systemem naprawy niesparowanych zasad (dMMR)), jak również durwalumab (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu), nie znajdowały się we wnioskowanym wskazaniu na wykazie leków refundowanych obowiązującym w dniu złożenia wniosku, a zatem nie stanowiły na tamten moment refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, niezależnie od statusu MMR. Zatem z uwagi na fakt, że w momencie składania wniosku standard postępowania w leczeniu raka endometrium w Polsce obejmował wyłącznie chemioterapię, wybór technologii opcjonalnej dla wnioskowanej terapii w postaci chemioterapii paklitakselem i karboplatiną jest w ocenie Wnioskodawcy uzasadniony.

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

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt Keytruda) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, wśród dorosłych pacjentek kwalifikujących się do leczenia układowego.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia układowego.	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Interwencja	Pembrolizumab (produkt Keytruda) stosowany zgodnie z ChPL w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, a następnie w monoterapii	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
Komparatory	Chemioterapia (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu)	Inne komparatory	Brak uwzględnienia dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, a następnie w monoterapii. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. w AWA.
Punkty końcowe	Skuteczność • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DOR). Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	-
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne	• prace przeglądowe i pogładowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. - Publikacje w języku angielskim i polskim	- raporty badań klinicznych, - listy do redakcji, - doniesienia konferencyjne, - wersja edytorska artykułu - publikacje w innych językach niż angielski i polski	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 06.05.2025 r.

Dodatkowo przeszukano również rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu), bazę danych: Center for Reviews and Dissemination oraz strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee).

Wyszukiwania prowadzono również w oparciu o referencje odnalezionych doniesień.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono kwerendy odnoszące się bezpośrednio do populacji i interwencji, bez zastosowania dodatkowych filtrów) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwania zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych). Przeszukano również prawidłowy zakres źródeł danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 25.04.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badani kliniczne III fazy NRG-GY018, w którym porównano skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem. Populację stanowiły dorosłe pacjentki z potwierdzonym zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego.

Wyniki badania NRG-GY018 przedstawiono na podstawie publikacji Eskander 2023, Eskander 2025, Keytruda EPAR: Assessment Report 2024

Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego badań pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikowały się do leczenia układowego, zidentyfikowano badania jednoramienne II fazy, opisane w publikacji Barber 2022. Ze względu na różnice pomiędzy dawkowaniem w badaniu, a dawkowaniem wnioskowanym, odstąpiono od opisu wyników badania, natomiast poszczególne wyniki zostały omówione w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 11 przeglądów systematycznych: Liang 2024, Farajimakin 2024, Kim 2024, Bartoletti 2024, Huang 2024, Gouveia 2025, Mirza 2025, Kokori 2024, Pan 2024, Ren 2025 i She 2024.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oceniono w badaniu KEYNOTE-868 (NRG-GY018), randomizowanym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Populację w badaniu stanowiły dorosłe pacjentki z potwierdzonym zaawansowanym przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego. U wszystkich pacjentek zdiagnozowano nowotwór w stadium III lub IVA – dla nowotworu mierzalnego lub stadium IVB lub nawrotowego raka endometrium z chorobą mierzalną lub bez (n = 816). Pacjentki zostały podzielone na dwie kohorty w zależności od obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) (n = 225) lub prawidłowo funkcjonującego systemu naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) (n = 591).

Badanie przeprowadzono w 395 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Japonii i Południowej Korei. Pacjentki w każdej kohorcie w wyniku randomizacji (1:1) zostały przydzielone do jednej z dwóch grup otrzymujących karboplatinę z paklitakselem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub placebo przez 6 cykli, po których następowało leczenie podtrzymujące pembrolizumabem lub placebo co 6 tygodni przez 14 tygodni (maksymalnie można było podać 20 cykli pembrolizumabu lub placebo). Pacjentki otrzymywały dożylnie 200 mg pembrolizumabu lub placebo co 3 tygodnie w połączeniu z chemioterapią, a następnie 400 mg pembrolizumabu lub placebo podawane dożylnie przez 6 tygodni. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub maksymalnie przez 20 cykli (do około 24 miesięcy).

Daty odcięcia danych dla obu kohort są takie same jak w publikacji Eskander 2023, ale mediany czasu obserwacji są różne. Dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 13,6 mies. a dla kohorty pMMR – 8,7 mies. Należy wspomnieć, że w raporcie rejestracyjnym Keytruda EPAR 2024 dostępne są wyniki analizy opisowej opracowanej na prośbę EMA dla dłuższego okresu obserwacji tj. dla mediany wynoszącej 19,2 mies. w kohorcie dMMR oraz 15,3 mies. dla kohorty pMMR (data odcięcia danych: 18 sierpnia 2023 r.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu NRG-GY018 było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), natomiast m.in. przeżycie całkowite (OS), jakość życia, bezpieczeństwo, obiektywna odpowiedź na leczenie (OOR), czas trwania odpowiedzi (DOR) należały do punktów drugorzędowych.

Charakterystykę badania NRG-GY018 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
NRG-GY018 Publikacje pełnotekstowe: Eskander 2023, Eskander 2025, Keytruda Assessment Report 2024 Abstrakty i doniesienia konferencyjne: Eskander 2023 a Źródło finansowania: Merck Sharp and Dohme	<u>Typ badania:</u> Wielośrodkowe (395 centrów badawczych), międzynarodowe (4 kraje), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą grup równoległych III fazy <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Randomizacja:</u> Randomizacja blokowa, przeprowadzona przez NRG Oncology SDMC. 1:1, czynnikami stratyfikacji były: status MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS), stanu sprawności ECOG (0,1 lub 2) i otrzymania poprzedniej chemioterapii adjuwantowej. <u>Przebieg:</u> Pacjentki w każdej kohorcie zostały przydzielone do jednej z dwóch grup otrzymujących karboplatinę z paklitakselem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub placebo przez 6 cykli, po których następowało leczenie podtrzymujące pembrolizumabem lub placebo co 6 tygodni przez 14 cykli (maksymalnie można było podać 20 cykli pembrolizumabu lub placebo).	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</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); - przedstawienie raportu patologicznego opisującego wyniki testów MMR IHC; - histopatologiczne potwierdzenie pierwotnego guza; - typ histopatologiczny nowotworu: gruczolakorak endometrioidalny, gruczolakorak surowiczy, rak odróżnicowany/nieodróżnicowany, gruczolakorak jasnokomórkowy, rak mieszanym nabłonkowy, gruczolakorak nieokreślony inaczej; - u pacjentek z mierzalną chorobą zmiany zdefiniowane i monitorowane przez RECIST v1.1; - stan sprawności ECOG: 0, 1 lub 2; - wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca (np. paklitaksel/karboplatyna samodzielnie lub jako składnik jednoczesnej chemioterapii i radioterapii (z	<u>Pierwszorzędowny:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) ocenione przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) w populacji kobiet z dMMR; - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) ocenione przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) w populacji kobiet z pMMR. <u>Drugorzędowe:</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) ocenione w populacji dMMR i pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą FACT-En-TOI w populacji pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą (PROMIS)-Fatigue w populacji pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą (PROMIS)-Physical Function w populacji pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą jednoelementowej ankiety mierzącej poziom

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<u>Interwencja:</u> -200 mg pembrolizumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w połączeniu z chemioterapią, a następnie 400 mg pembrolizumabu podawanego dożylnie co 6 tygodnie. - 175 mg/m2 paklitakselu i 5mg/ml/min karboplatyny podawanych dożylnie -pacjentki z mierzalną chorobą, u których stwierdzono stabilną chorobę (wg RECIST) lub częściową odpowiedź po zakończeniu cyklu 6, mogły otrzymywać paklitaksel i karboplatinę (z pembrolizumabem lub placebo) przez maksymalnie 10 cykli wg uznanie prowadzącego badacza <u>Okres obserwacji:</u> Analiza pośrednia Kohorta dMMR – analiza skuteczności: mediana obserwacji: 12 mies. (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.)* Kohorta pMMR – analiza skuteczności: mediana obserwacji: 7,9 mies. (data odcięcia danych: 6.12.2022 r.)* Analiza ad hoc (Keytruda EPAR) Kohorta dMMR: mediana obserwacji: 22,5 mies. (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.)** Kohorta pMMR: median obserwacji: 20,8 mies. (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.)** Typ analizy: Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: as treated	cisplatyną lub bez)) była dozwolona pod warunkiem, że została zakończona ≥12 miesięcy przed 2. etapem rejestracji; - wcześniejsza radioterapia mogła obejmować radioterapię miednicy, radioterapię rozszerzonego pola miednicy, brachyterapię dopochwową i/lub radioterapię paliatywną. Cała radioterapia musiała zostać zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją w etapie 2.; - wcześniejsza hormonoterapia była dozwolona, ale terapia musiała zakończyć się na co najmniej 3 tygodnie przed rejestracją w etapie 2.; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</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 rozpoznaniem niedoboru odporności lub otrzymujące ogólnoustrojową sterydoterapię lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed rejestracją w etapie 2. <u>Liczba pacjentów</u> PEM+CTH: 404 pacjentek PLC+CTH: 406 pacjentek Kohorta dMMR: 225 pacjentek (PEM+CTH: 112 pacjentek; PLC+CTH: 113 pacjentek) Kohorta pMMR: 588 pacjentek (PEM+CTH: 293 pacjentek; PLC+CTH: 295)	niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej w populacji pMMR - bezpieczeństwo ocenione w populacji dMMR i pMMR; - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) oceniony przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1); - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); - zgodność pomiędzy instytucjonalnymi testami IHC MMR i scentralizowanymi testami IHC MMR. <u>Eksploracyjne:</u> - przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (ang. <i>progression-free survival on next line therapy</i>, PFS2)

*W Eskander 2025 i Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 daty odcięcia danych dla obu kohort są takie same jak w publikacji Eskander 2023, ale mediany czasów obserwacji są inne. W przypadku publikacji Eskander 2025 dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 14,4 mies. (zakres: 4,0 - 39,4), a dla kohorty pMMR – 10,0 mies. (zakres: 0,0 - 37,8). Z kolei w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 13,6 mies. (zakres: 0,6 - 39,4), a dla kohorty pMMR – 8,7 mies. (zakres: 0,1 - 37,2). W przypadku braków wyników dla poszczególnych punktów końcowych z publikacji Eskander 2023, brano je z Eskander 2025, Keytruda EPAR: Assessment Report 2024

**W Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 daty odcięcia danych dla obu kohort są takie same jak w publikacji Eskander 2025, ale mediany czasów obserwacji są inne. Dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 19,2 mies. (zakres: 0,6 – 47,4), a dla kohorty pMMR – 15,3 mies. (zakres: 0,5 – 45,6). W przypadku braków wyników dla poszczególnych punktów końcowych z publikacji Eskander 2025, brano je z Keytruda EPAR: Assessment Report 2024

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach wyszukiwania opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 11 przeglądów systematycznych: Liang 2024, Farajimakin 2024, Kim 2024, Bartoletti 2024, Huang 2024, Gouveia 2025, Mirza 2025, Kokori 2024, Pan 2024, Ren 2025 i She 2024. Szczegóły zostały przedstawione w rozdz. 4.1 i 6.3 AKL.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania NRG-GY018 przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki oceny uzyskane przez wnioskodawcę są zgodne z oceną analityków Agencji. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla badania NRG-GY018 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
NRG-GY018	niskie	Niskie	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Pierwotne wyniki analizy skuteczności z badania NRG-GY018, w którym populacja została podzielona na dwie kohorty: dMMR, pMMR (data odcięcia danych: 16.12.2022 r. dla kohorty dMMR; 06.12.2022 r.). Wyniki tego badania przedstawiono w publikacji Eskander 2023. Dodatkowo skuteczność opisano również na podstawie wyników z Eskander 2025 i Keytruda EPAR: Assessment Report 2024, a dokładniej z nieplanowanej analizy opisowej (analiza ad hoc), przygotowanej na prośbę CHMP. Według autorów publikacji Eskander 2023, ograniczeniem badania NRG-GY018 jest stosunkowo krótki czas trwania obserwacji (kohorta dMMR: 12 mies.; kohorta pMMR: 7,9 mies.). Chociaż kryteria określone w protokole zostały spełnione dla pierwotnej analizy skuteczności przeżycia wolnego od progresji zarówno w kohorcie dMMR, jak i pMMR, monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności było w toku. W trakcie powstawania pierwotnej analizy skuteczności, wyniki dla przeżycia całkowitego były niedojrzałe, ale należy przypomnieć, że osobna analiza dotycząca przeżycia całkowitego jest w planach. Autorzy publikacji Eskander 2023 zwracają uwagę, że wyniki badania NRG-GY018 pokazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuowany jako terapia podtrzymująca prowadził do znacznie dłuższego przeżycia wolnego od progresji niż placebo u pacjentek z rakiem endometrium dMMR i pMMR.
- Należy zauważyć również, że w odnalezionych publikacjach, które przedstawiają wyniki dla analizy pośredniej (Eskander 2023, Eskander 2025, Keytruda EPAR: Assessment Report 2024), są podane różne mediany czasu obserwacji dla kohort dMMR i pMMR, ale daty odcięcia danych są takie same (data odcięcia danych: 16.12.2022 r. dla kohorty dMMR; 06.12.2022 r.). Co więcej, w publikacji Eskander 2023 i Eskander 2025 są podane różne liczby populacji w poszczególnych kohortach co ma wpływ na końcowe wyniki skuteczności, a dokładniej wyniki PFS dla obu kohort. Autorzy publikacji Eskander 2025 odnieśli się do tego faktu i przedstawili powód tych różnic. Różnice w metodologii statystycznej zastosowanej w Eskander 2025 w porównaniu z Eskander 2023 (na przykład podejście do kategoryzacji w celu rozdzielania pacjentów na kohorty pMMR i dMMR oraz szczegóły metodologii statystycznej) były spowodowane zwiększoną harmonizacją z zastosowanymi podejściami analitycznymi dla innych rejestracyjnych badań KEYNOTE oceniających pembrolizumab, które stosowały zasady ITT i nie skutkowało to znaczącymi różnicami w wartościach liczbowych lub wnioskach z badania.
- Pewnym ograniczeniem dostępnych danych są wyniki dotyczące jakości życia pacjentek w badaniu NRG-GY018. Ze względu na niewystarczającą moc statystyczną dla oceny tego punktu końcowego w grupie dMMR, w badaniu założono, że jakość życia zostanie oceniona wyłącznie w kohorcie pMMR, z pominięciem kohorty dMMR. Pomimo tego, że kohorta pMMR była liczniejsza niż kohorta dMMR, nie wiadomo czy status MMR może mieć wpływ na jakość życia pacjentek po zastosowaniu analizowanej terapii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu NRG-GY018 nie osiągnięto mediany dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego tj. OS. Zarówno w ramach analizy pośredniej, jak i analizy ad hoc, dane dotyczą OS były niedojrzałe.
- Ponadto, ze względu na IS wyniki uzyskane w zakresie PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) w badaniu NRG-GY018 po analizie pośredniej odsłonięto sponsora, badaczy i pacjentki. Konsekwencją tego była rezygnacja z placebo części pacjentek z grupy kontrolnej i otrzymanie przez nie immunoterapii w ramach kolejnej linii leczenia. Część pacjentek (N=228 (35,1%)) otrzymała immunoterapię przed wystąpieniem progresji. W rezultacie powyższe mogło zakłócić wyniki uzyskane w zakresie OS i PFS.
- Wyniki w badaniu DUO-E dotyczące skuteczności nie zostały przedstawione oddzielnie dla fazy chemioterapii i fazy podtrzymującej, w związku z tym wpływ fazy chemioterapii i fazy podtrzymującej na odpowiedź na leczenie pozostaje nieznanym;
- W badaniu NRG-GY018 nie przedstawiono wyników dot. jakości życia w kohorcie dMMR. Ocenę jakości życia przeprowadzono tylko w populacji pacjentek z kohorty pMMR.

- W badaniu NRG-GY018 całkowitą odpowiedź na leczenie (ORR) oceniano tylko u pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania. W kohorcie dMMR było ich 95 (86,4%) w grupie pembrolizumabu i 95 (84,8%) w grupie placebo, a w kohorcie pMMR 220 (74,8%) w grupie pembrolizumabu i 235 (79,9%) w grupie placebo.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Jednym z ograniczeń tej analizy jest mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium. W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Przyczyną powyższego może być fakt, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią został zarejestrowany stosunkowo niedawno tj. w USA w styczniu 2024 r., a w Europie w dniu 21.10.2024 r. Nie należy się zatem spodziewać na ten moment wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania wtórne, w których autorzy pozytywnie wypowiadali się na temat stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w połączeniu z chemioterapią (w tym pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem), ze względu na ich znaczną skuteczność w poprawie wyników leczenia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi. Odnaleziono także jedno badanie jednoramienne II fazy (Barber 2022), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem wśród pacjentek z pierwotnie zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem endometrium. Badanie to nie zostało włączone do przeglądu głównego ze względu na niewłaściwy schemat leczenia pembrolizumabem (brak stosowania pembrolizumabu w monoterapii po zakończeniu leczenia skojarzonego) oraz niewłaściwe dawkowanie karboplatyny (w badaniu NRG-GY018 – AUC5 vs badanie Barber 2022 – AUC6). Badanie to dostarczało dodatkowych informacji na temat skuteczności terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, w związku czym zostało ono omówione w dyskusji
- Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności dla populacji ogólnej z badania NRG-GY018 w publikacji głównej (Eskander 2023). W badaniu NRG-GY018 kobiety zostały podzielone na dwie kohorty w zależności od statusu MMR i w tych grupach zostały poddane randomizacji.
Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od tego czy oceniano skuteczność dla populacji ogólnej lub kohorty dMMR albo pMMR, stosowanie pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem wykazywało przewagę w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium w stosunku do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem. Na podstawie wyników badania zaprojektowanego w taki sposób uprawnione jest wnioskowanie o statystycznie istotnym, korzystnym wpływie pembrolizumabu na przeżycie w obydwu badanych kohortach niezależnie.
- Za kolejne ograniczenie można uznać brak osiągnięcia istotności statystycznej przy ocenie przeżycia całkowitego zarówno w trakcie trwania analizy pośredniej jak i analizy ad hoc. Należy wspomnieć, że Komitet Monitorujący Dane zalecił odśledzenie sponsora, badaczy i pacjentek na przydział do danej grupy leczenia. Konsekwencją tego była rezygnacja z placebo części pacjentek z grupy kontrolnej i otrzymanie przez nie immunoterapii po zakończeniu badania. Ze względu na prowadzenie badania NRG-GY018 w regionach, w których istnieje powszechny dostęp do immunoterapii, zgodnie z oczekiwaniami część pacjentek otrzymała immunoterapię w kolejnej linii leczenia po wystąpieniu progresji, zwłaszcza w grupie kontrolnej. W związku z powyższym trudno uzyskać istotne statystycznie wyniki w odniesieniu do analizy OS. Niemniej jednak analiza wrażliwości uwzględniająca tę rozbieżność nadal sugerowała korzystny wpływ na OS po dodaniu pembrolizumabu do chemioterapii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań rzeczywistej praktyki klinicznej.
- Brak analizy porównawczej uwzględniającej schematy DOS + CHEM oraz DURV + CHEM jako komparatory.
- Badanie NRG-GY018 przeprowadzono w 4 krajach: Stany Zjednoczone, Kanada, Japonia i Korea Południowa. Powyższe populacje mogą nie odpowiadać charakterystyce polskich pacjentek. Różnice

mogą też wynikać ze standardów opieki w różnych krajach nad pacjentkami w analizowanej populacji. Stąd pełne przełożenie wyników na populację polską wydaje się być ograniczone.

- Zgodnie z planem statystycznym, w badaniu NRG-GY018 kohorty pMMR i dMMR były oceniane osobno oraz niezależnie od siebie. Wyniki dotyczące skuteczności dla populacji ogólnej raportowano w AKL stanowią wyniki analizy post hoc udostępnionej przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Na podstawie publikacji Eskander 2023, Eskander 2025, Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 w poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badania NRG-GY018.

Przy tym należy zaznaczyć, że (...) publikacja Eskander 2023 przedstawia pierwotną analizę skuteczności (analiza pośrednia), w której kluczowa była ocena pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było PFS w obu obserwowanych kohortach (data odcięcia danych dla skuteczności w kohorcie dMMR: 16 grudnia 2022; w kohorcie pMMR: 6 grudnia 2022). Z kolei w publikacji Eskander 2025 również przedstawiono wyniki dla analizy pośredniej (z tymi samymi datami odcięcia danych) ale dodatkowo opisano wyniki analizy ad hoc (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.). Analiza ad hoc została przeprowadzona na życzenie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Analiza ta jest analizą opisową i nie była planowana. Daty odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności w obu publikacjach są takie same, ale mediany czasu obserwacji są różne. Podobną sytuację można zauważyć w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024, gdzie mediana czasu obserwacji dla obu kohort jest inna niż ta którą przedstawiono w Eskander 2023 i Eskander 2025. Należy również wspomnieć, że liczebność populacji w kohortach oraz grupach badanych i kontrolnych pomiędzy publikacjami Eskander 2023 a Eskander 2025 jest inna, co ma wpływ na końcowe wyniki dla wybranych punktów końcowych. Autorzy publikacji Eskander 2025 odnieśli się do tych różnic i podali informację, że obecne analizy i te które zostały opisane wcześniej wykorzystywały różne metody kategoryzowania pacjentów do populacji pMMR lub dMMR (w zależności od wykonanego testu IHC: centralny lub lokalny). W poprzednich analizach wykorzystano centralny test IHC MMR, jeśli był dostępny, a lokalny test IHC MMR wykorzystano w przypadku braku wyników z testów centralnych. Jeśli w trakcie diagnostyki u pacjenta nie określono centralnie statusu MMR, to zostali wykluczeni zgodnie z protokołem. W przypadku bieżącej analizy pacjenci zostali skategoryzowani na podstawie statusu stratyfikacji MMR wykorzystanego do randomizacji, który mógł być oparty na centralnych lub lokalnych wynikach testów IHC MMR. W badaniu randomizowano 819 pacjentów. Dziewięciu pacjentów w populacji pMMR zostało poddanych randomizacji po dacie odcięcia danych z 6 grudnia 2022 r. i dlatego nie zostali uwzględnieni w poprzedniej analizie PFS i OS, ale zostali uwzględnieni w analizie ad hoc.

W związku z powyższym, zgodnie z AKL wnioskodawcy w celu opisanie wyników z analizy pośredniej (data odcięcia danych w kohorcie dMMR: 16.12.2022; w kohorcie pMMR: 6.12.2022). wykorzystano dane przedstawione w publikacji Eskander 2023, a w przypadku braku danych dla poszczególnych punktów końcowych lub w celu opisanie dodatkowych informacji na ich temat, wykorzystywano te, które przedstawiono w Eskander 2025, Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 oraz w materiałach udostępnionych przez wnioskodawcę.

W celu opisanie wyników z analizy dodatkowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) wykorzystano dane przedstawione w publikacji Eskander 2025, a w przypadku braku informacji dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystywano te, które przedstawiono w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 oraz w materiałach udostępnionych przez wnioskodawcę.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

PEM + CTH vs PLC + CTH (CAR+PAK) – RCT NRG-GY018

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana okresu obserwacji w badaniu NRG-GY018 wyniosła 12 mies. w przypadku kohorty dMMR (data odcięcia 16.12.2022 r.) oraz 7,9 mies. w przypadku kohorty pMMR (data odcięcia 06.12.2022 r.) dla analizy pośredniej oraz 22,5 mies. (data odcięcia 18.08.2023 r.) w przypadku kohorty dMMR oraz 20,8 mies. (18.08.2023 r.) w przypadku kohorty pMMR dla dodatkowej analizy opisowej (analiza ad hoc).

• Populacja ogólna

Dla 12. mies. okresu obserwacji (data odcięcia: 16.12.2022 r.), w populacji ogólnej w badaniu NRG-GY018, progresję choroby lub zgon odnotowano u 121 (29,9%) pacjentek w grupie przyjmującej pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną oraz u 195 (47,8%) pacjentek w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,8 mies. w grupie interwencji oraz 8,5 mies. w grupie kontrolnej.



• Kohorty dMMR i pMMR

Dla 12. mies. okresu obserwacji (data odcięcia: 16.12.2022 r.), w kohorcie dMMR mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej nie została uzyskana, a w grupie placebo mediana wyniosła 7,6 mies.). Z kolei w kohorcie pMMR dla okresu obserwacji 7,9 mies. (data odcięcia: 06.12.2022 r.), mediana PFS dla grupy badanej wyniosła 13,1 mies. i była wyższa niż w grupie placebo - 8,7 mies. W kohortach dMMR i pMMR odnotowano IS zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu odpowiednio o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48, p<0,001) oraz o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71, p<0,001).

W ramach analizy opisowej przeprowadzonej dla daty odcięcia danych: 18.08.2023 r. w kohorcie dMMR mediana PFS nie została osiągnięta w grupie PEM+CTH, a w grupie placebo wyniosła 8,3 (95%CI: 6,5; 12,7). Z kolei w kohorcie pMMR mediana PFS wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 10,9; 15,1), a w grupie placebo 10,6 mies. W kohortach dMMR i pMMR odnotowano IS zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu odpowiednio o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001) oraz o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie wolne od progresji; populacja ogólna i kohorty dMMR i pMMR (źródło: Eskander 2023, [redacted], Keytruda EPAR 2024, AKL wnioskodawcy)

Parametr	Populacja ogólna		Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	PEM+CTH	PLC+CTH	PEM+CTH	PLC+CTH	PEM+CTH	PLC+CTH
Data odcięcia danych: kohorta dMMR – 16.12.2022 r.; pMMR – 06.12.2022 r. - mediana obserwacji dMMR: 12 mies.; pMMR: 7,9 mies.) (źródło: Eskander 2023)						
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	121/405 (29,9)	195/408 (47,8)	26/112 (23,2)	59/113 (52,2)	89/290 (30,7)	133/292 (45,5)
Mediana PFS (95%CI)*	18,8 (b.d.)	8,5 (b.d.)	NR (30;6; NR)	7,6 (6,4; 9,9)	13,1 (10,5; 18,8)	8,7 (8,4; 10,7)
HR (95%CI)**	b.d.		0,30 (0,19; 0,48), p<0,001		0,54 (0,41; 0,71), p<0,001	
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. ;mediana czasu obserwacji dMMR: 22,5 mies.; pMMR: 20,8 mies. (źródło: ██████████ Keytruda EPAR 2024)						
Zgon lub progresja choroby, n/N%	██████████	██████████	36/110 (32,7)	70/112 (62,5)	163/298 (54,7)	187/299 (62,5)
Mediana PFS (95%CI)*	██████████	██████████	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,7)	11,4 (10,9; 15,1)	10,6 (8,7; 11,3)
HR (95%CI)**	██████████		0,35 (0,23; 0,52) p<0,001		0,74 (0,60; 0,91), p=0,002	

b.d. – brak danych, CTH – Chemioterapia, NR – nie osiągnięto (ang. not reached), PEM – Pembrolizumab, PLC – Placebo

* W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii;

** Jednostronna wartość p na podstawie testu log-rank stratyfikowanego według wcześniejszej chemioterapii.

Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite było kluczowym drugorzędowym punktem końcowym.

- Populacja ogólna

Do dnia przeprowadzenia analizy opisowej (mediana czasu obserwacji dMMR: 19,2 mies., pMMR: 15,3 mies.) w badaniu NRG-GY018,

- Kohorty dMMR i pMMR (Eskander 2025)

Zarówno w analizie pośredniej (data odcięcia danych dla kohorty dMMR: 16.12.2022 r. oraz 06.12.2022 r. dla kohorty pMMR) oraz jej aktualizacji (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) w kohortach dMMR i pMMR nie odnotowano IS różnic w zakresie ryzyka zgonu w grupie pacjentek PEM+CTH względem grupy pacjentek PLC+CTH. Niemniej, mediany OS nie zostały osiągnięte w ramionach badania (niedojrzałość danych OS).

Należy również zauważyć, że ze względu na odśledzenie uczestników badania, do czasu odcięcia danych w zaktualizowanej analizie, prawie wszyscy uczestnicy badania (99,2%) – z wyjątkiem 3 osób (0,8%) w grupie placebo z chemioterapią – zakończyli leczenie w ramach badania, a niektórzy z uczestników otrzymali immunoterapię jako drugą linię leczenia (N=228 (35,1%), zwłaszcza w grupie kontrolnej (kohorta pMMR: 118 (42,9%); kohorta dMMR: 53 (51,0%)).

Szczegółowe wyniki dot. OS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie całkowite (OS); populacja ogólna i kohorty dMMR i pMMR (źródło: materiały wnioskodawcy, Eskander 2025)

Parametr	Populacja ogólna		Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	PEM+CTH	PLC+CTH	PEM+CTH	PLC+CTH	PEM+CTH	PLC+CTH
Data odcięcia danych: kohorta dMMR – 16.12.2022 r.; kohorta pMMR – 06.12.2022 r. (mediana czasu obserwacji dMMR: 13,6 mies.; pMMR: 8,6 mies.) (źródło: Eskander 2025)						
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	b.d.	b.d.	10/110 (9,1)	17/112 (15,2)	89/290 (30,7)	54/294 (18,4)
Mediana OS (95%CI)*	b.d.	b.d.	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	45/294 (15,3)	27,4 (19,5; NR)
HR (95%CI)**	b.d.		0,55 (0,25; 1,19) p=0,0617		0,79 (0,53; 1,17) p=0,1157	
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana czasu obserwacji: dMMR: 19,2 mies.; pMMR: 15,3 mies.) (źródło: Eskander 2025))						
Zgon lub progresja choroby, n/N%			17/110 (15,5)	27/112 (24,1)	77/298 (25,8)	92/299 (30,8)
Mediana OS (95%CI)*			NR (NR; NR))	42,7 (42,7; NR)	28,9 (26,8; NR)	28,7 (24,0; 34,6)
HR (95%CI)**			0,57 (0,31; 1,04) p=0,032		0,80 (0,59; 1,08) p=0,068 0,70 (0,50; 0,98)*** p=b.d.	

b.d. – brak danych, CTH – Chemioterapia, NR – nie osiągnięto (ang. not reached), PEM – Pembrolizumab, PLC – Placebo

* W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii;

** Jednostronna wartość p na podstawie testu log-rank stratyfikowanego według wcześniejszej chemioterapii.

*** Wynik otrzymany po wykonaniu analizy wrażliwości po uwzględnieniu stosowania immunoterapii w kolejnej linii po progresji choroby

Jakość życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-En-TOI, który ocenia funkcjonowanie fizyczne i objawy specyficzne dla raka endometrium, skróconego formularza dot. oceny neurotoksyczności - FACT-GOG-Ntx, skróconego formularza PROMIS-Fatigue, oceniającego nasilenia i wpływu zmęczenia, skróconego formularza PROMIS-Physical Function, mierzącego zdolność pacjenta do wykonywania codziennych czynności fizycznych oraz jednoelementowej ankiety mierzącej poziom niepokoju spowodowanego działaniami niepożądanymi terapii przeciwnowotworowej. Jakość życia oceniano u pacjentek należących do kohorty pMMR od 6 tygodni od randomizacji.

Wykazano IS różnicę na korzyść PEM+CTH względem PLC+CTH w zakresie oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-Fatigue. IS różnice na korzyść grupy kontrolnej względem PEM+CTH raportowano w odniesieniu do wyników kwestionariusza FACT-En-TOI.

Przy czym, ze względu na brak odnalezienia wartości granicznych istotności klinicznej wyników dla powyższych kwestionariuszy (MID, *minimum important difference*), ocena istotności klinicznej pozostaje utrudniona.

Szczegółowe wyniki dot. jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą poszczególnych formularzy dot. jakości życia (źródło: Keytruda EPAR Assessment Report 2024, AKL wnioskodawcy)

FACT-En-TOI	
Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia – średnia LS*
PEM + CTH (95%CI)	-5,8 (-7,1; -4,5)
PLC + CTH (95%CI)	0,2 (-1,3; 1,6)
Porównanie	Różnice w średniej LS
PEM + CTH VS PLC + CTH	-6,0**
PROMIS-Physical Function	
Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia – średnia LS*
PEM + CTH (95%CI)	-3,4 (-4,1; -2,7)
PLC + CTH (95%CI)	-2,6 (-3,2; -1,9)
Porównanie	Różnice w średniej LS
PEM + CTH VS PLC + CTH	-1,2***
PROMIS-Fatigue	
Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia – średnia LS*
PEM + CTH (95%CI)	3,9 (3,2; 4,5)
PLC + CTH (95%CI)	1,4 (0,7; 2,0)
Porównanie	Różnice w średniej LS
PEM + CTH VS PLC + CTH	-2,5****

LS – najmniejsze kwadraty (ang. least squares);
*Wartości średniej LS i CI w 18. Tygodniu odczytano za pomocą automeris.io
** Nie odnaleziono opublikowanych wartości granicznych istotności klinicznej wyników tego kwestionariusza (MID, *minimum important difference*). Istotność kliniczna zaobserwowanej, istotnej statystycznie różnicy jest trudna do interpretacji.
*** Zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie, a co za tym idzie nie oceniano istotności klinicznej.
**** Różnica średnich zmian wyniosła poniżej wartości od 3 do 4 punktów uznawanej za MID dla kwestionariusza PROMIS-Fatigue (Saygin 2024, Kamudoni 2021). Odnotowana średnia różnica była poniżej wartości istotnej klinicznie.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

- Populacja ogólna (dane wnioskodawcy)

Obiektywna odpowiedź na leczenie u pacjentek z mierzalną chorobą stanowił drugorzędowy punkt końcowy.



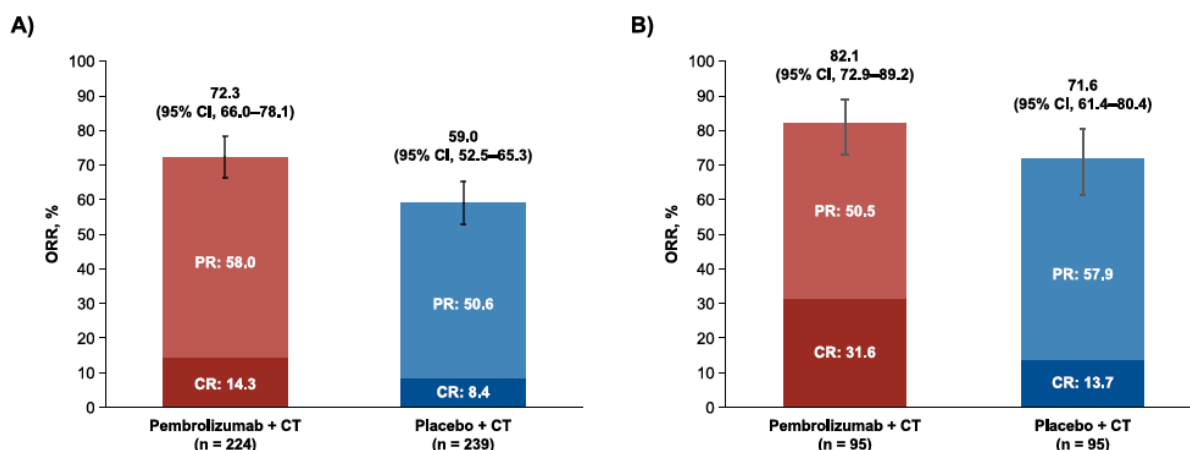
- Kohorty dMMR i pMMR (Eskander 2025)

Do daty odcięcia danych 16.12.2022 r. dla kohorty dMMR oraz 06.12.2022 r. dla kohorty pMMR, ORR poprawił się w ramieniu pembrolizumabu w obu kohortach pacjentów (dMMR: 77,9% w grupie pembrolizumabu vs. 69,5% w grupie placebo i pMMR: 61,4% w grupie pembrolizumabu vs. 51,5% w grupie placebo). Odsetek CR

w kohortach dMMR i pMMR pacjentek z rakiem endometrium był wyższy po skojarzeniu pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem (kohorta dMMR: 28,4% w grupie PEM vs 11,6% w grupie PLC; kohorta pMMR: 10,9% w grupie PEM vs 6,8% w grupie PLC).

Dla dłuższej mediany okresu obserwacji poprawa ORR utrzymywała się w grupie pembrolizumabu w obu kohortach. Odsetek całkowitych odpowiedzi w kohortach dMMR i pMMR pacjentek z rakiem endometrium był wyższy po skojarzeniu pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem (kohorta dMMR: 31,6% w grupie pembrolizumabu vs 13,7% w grupie placebo; kohorta pMMR: 14,3% w grupie pembrolizumabu vs 8,4% w grupie placebo).

Szczegóły przedstawiono na rysunku oraz w tabeli poniżej.



Rysunek 1. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza według RECIST v1.1 w analizie ad hoc w kohortach: (A) pMMR i (B) dMMR (źródło: Eskander 2025).

Tabela 20. Obiektywna odpowiedź na leczenie dla kohort dMMR i pMMR (źródło: Eskander 2025, AKL wnioskodawcy)

Parametr	Kohorta dMMR						Kohorta pMMR					
	PEM+CTH (N=95)			PLC+CTH (N=95)			PEM+CTH (N=220)			PLC+CTH (N=235)		
	n	%	(95%CI)*	n	%	(95%CI)*	n	%	(95%CI)*	n	%	(95%CI)*
Data odcięcia danych: kohorta dMMR: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR: 06.12.2022 r. (mediana czasu obserwacji dMMR: 14,4 mies.; pMMR: 10,0 mies.)												
Całkowita odpowiedź (CR)	27	28,4	(19,6; 38,6)	11	11,6	(5,9; 19,8)	24	10,9	(7,1; 15,8)	16	6,8	(3,9; 10,8)
Częściowa odpowiedź (PR)	47	49,5	(39,1; 59,9)	55	57,9	(47,3; 68,0)	111	50,5	(43,7; 57,2)	105	44,7	(38,2; 51,3)
Obiektywna odpowiedź (CR+PR)	74	77,9	(68,2; 85,8)	66	69,5	(59,2; 78,5)	135	61,4	(54,6; 67,8)	121	51,5	(44,9; 58,0)
Stabilna choroba (SD)	10	10,5	(5,2; 18,5)	17	17,9	(10,8; 27,1)	29	13,2	(9,0; 18,4)	52	22,1	(17,0; 28,0)
Odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD≥8 tygodni)	83	87,4	(79,0; 93,3)	78	82,1	(72,9; 89,2)	152	69,1	(62,5; 75,1)	160	68,1	(61,7; 74,0)
Korzyść kliniczna (CR+PR+SD≥23 tyg.)	76	80,0	(70,5; 87,5)	68	71,6	(61,4; 80,4)	141	64,1	(57,4; 70,4)	131	55,7	(49,1; 62,2)
Progresja choroby	5	5,3	(1,7; 11,9)	3	3,2	(0,7; 9,0)	12	5,5	(2,8; 9,3)	19	8,1	(4,9; 12,3)
Wynik niedostępny	0	0,0	(0,0; 3,8)	1	1,1	(0,0; 5,7)	2	0,9	(0,1; 3,2)	2	0,9	(0,1; 3,0)
Brak oceny	6	6,3	(2,4; 13,2)	8	8,4	(3,7; 15,9)	42	19,1	(14,1; 24,9)	41	17,4	(12,8; 22,9)

Parametr	Kohorta dMMR						Kohorta pMMR					
	PEM+CTH (N=95)			PLC+CTH (N=95)			PEM+CTH (N=220)			PLC+CTH (N=235)		
	n	%	(95%CI)*	n	%	(95%CI)*	n	%	(95%CI)*	n	%	(95%CI)*
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana czasu obserwacji: dMMR: 19,2 mies.; pMMR: 15,3 mies.)												
CR	30	31,6	(22,4; 41,9)	13	13,7	(7,5; 22,3)	32	14,3	(10,0; 19,6)	20	8,4	(5,2; 12,6)
PR	48	50,5	(40,1; 60,9)	55	57,9	(47,3; 68,0)	130	58,0	(51,3; 64,6)	121	50,6	(44,1; 57,1)
CR+PR	78	82,1	(72,9; 89,2)	68	71,6	(61,4; 80,4)	162	72,3	(66,0; 78,1)	141	59,0	(52,5; 65,3)
SD	7	7,4	(3,0; 14,6)	16	16,8	(9,9; 25,9)	26	11,6	(7,7; 16,5)	55	23,0	(17,8; 28,9)
CR+PR+SD≥8 tyg.	85	89,5	(81,5; 94,8)	82	86,3	(77,7; 92,5)	183	81,7	(76,0; 86,5)	191	79,9	(74,3; 84,8)
CR+PR+SD≥23 tyg.	80	84,2	(75,3; 90,9)	72	75,8	(65,9; 84,0)	173	77,2	(71,2; 82,6)	159	66,5	(60,2; 72,5)
Progresja choroby	4	4,2	(1,2; 10,4)	3	3,2	(0,7; 9,0)	16	7,1	(4,1; 11,3)	19	7,9	(4,9; 12,1)
Wynik niedostępny	0	0,0	-	0	0,0	-	2	0,9	(0,1; 3,2)	3	1,3	(0,3; 3,6)
Brak oceny	6	6,3	(2,4; 13,2)	8	8,4	(3,7; 15,9)	18	8,0	(4,8; 12,4)	21	8,8	(5,5; 13,1)

*na podstawie dwumianowego dokładnego przedziału ufności

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Do czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności (kohorta dMMR data odcięcia danych: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR data odcięcia danych: 06.12.2022 r.), mediana DOR uległa poprawie po dodaniu pembrolizumabu: w kohorcie pMMR mediana wyniosła 7,1 mies., a w grupie placebo 6,4 mies. Z kolei w kohorcie dMMR, w grupie pembrolizumabu mediana DOR nie została osiągnięta, a w grupie placebo wyniosła 4,4 mies. Wyniki DOR dla populacji ogólnej są nieznane.

W dodatkowej analizie opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), mediana DOR w kohorcie pMMR wciąż była wyższa w grupie pembrolizumabu (8,1 mies.) niż w grupie placebo (6,4 mies.). Z kolei w kohorcie dMMR, mediana DOR nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu, a w grupie placebo wyniosła 4,8 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi dla populacji ogólnej i kohort dMMR i pMMR (źródło: Keytruda EPAR Assessment Report 2024, Eksander 2025, AKL wnioskodawcy)

Parametr	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	PEM+CTH (N=95)	PLC+CTH (N=95)	PEM+CTH (N=220)	PLC+CTH (N=235)
Liczba uczestników z odpowiedzią (ORR) (%)*	74 (77,9)	66 (69,5)	135 (61,4)	121 (51,5)
Czas za uzyskanie odpowiedzi (miesiące)				
Średnia (SD)	2,7 (1,5)	2,6 (0,9)	2,9 (1,9)	2,8 (1,2)
Mediana (zakres)	2,3 (1,3-11,5)	2,2 (2,0-6,2)	2,3 (1,9-19,6)	2,3 (1,0-7,1)
Czas trwania odpowiedzi** (miesiące)				
Mediana (zakres)	NR (0,0+ - 33,0+)	4,4 (0,0+ - 32,8+)	7,1 (0,0+ - 32,8+)	6,4 (0,0+ - 20,1+)
Liczba (%)** uczestników z przedłużonym czasem odpowiedzi				
≥6 miesięcy	42 (88,5)	17 (43,0)	55 (74,8)	32 (51,6)
≥12 miesięcy	21 (79,3)	6 (21,4)	13 (35,0)	6 (16,2)

Parametr	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	PEM+CTH (N=95)	PLC+CTH (N=95)	PEM+CTH (N=220)	PLC+CTH (N=235)
≥18 miesięcy	9 (75,1)	3 (21,4)	4 (35,0)	1 (16,2)
≥24 miesiące	4 (75,1)	1 (7,1)	2 (35,0)	0 (NR)

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

*Obejmuje uczestników z pełną odpowiedzią lub częściową odpowiedzią;

** Na podstawie metody limitu iloczynu (Kapłana-Meiera) dla danych cenzurowanych;

+oznacza brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny choroby

[illegible]

Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2)

- Populacja ogólna (dane wnioskodawcy)

- Kohorty dMMR i pMMR (Keytruda EPAR 2024)

Do momentu odcięcia danych (18.08.2023 r.), mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR wśród pacjentek z grupy PEM nie została osiągnięta. Z kolei w grupie PLC, mediana PFS2 wyniosła 42,7 mies. Ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR było istotnie statystycznie niższe o 66% (HR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,59; $p<0,001$) w grupie PEM skojarzonego z CTH w porównaniu do grupy kontrolnej.

W kohorcie pMMR mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia wyniosła 28,0 mies. w grupie badanej i 19,6 mies. w grupie kontrolnej. Ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia było istotnie statystycznie niższe o 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,55, 0,94; p=0,008) w grupie PEM + CTH w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia dla kohort dMMR i pMMR (źródło: Keytruda EPAR Assesment Report 2024, AKL wnioskodawcy)

Parametr	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	PEM+CTH	PLC+CTH	PEM+CTH	PLC+CTH
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana czasu obserwacji: dMMR: 22,5 mies., 20,8 mies. pMMR)				
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	18/110 (16,4)	43/112 (38,4)	94/298 (31,5)	119/299 (39,8)
Zgon, n (%)	13 (11,8)	19 (17,0)	55 (18,5)	60 (20,1)
Progresja choroby, n (%)	5 (4,5)	24 (21,4)	39 (13,1)	59 (19,7)
Mediana PFS2 (95% CI)*, m-ce**	NR (NR; NR)	42,7 (16,9; NR)	28,0 (20,9; NR)	19,6 (17,8; 25,8)
HR (95% CI)*, p**	0,34 (0,19; 0,59) p<0,001		0,72 (0,55; 0,94) p=0,008	

NR - nie uzyskano (ang. *not reached*)
* Szacowana mediana czasu jest oparta na metodzie limitu iloczynu (Kapłana-Meiera);
** Wyniki w dokumencie przedstawiono w tygodniach. Aby zachować spójność z resztą analizy przyjęto przelicznik tygodni na miesiące: 1 tydzień = 0,23 miesiąca. Różnice w przeliczeniach mogą wynikać z zastosowanych przybliżeń przy opisie wyników

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PEM + CTH vs PLC + CTH (CAR+PAK) – RCT NRG-GY018

Zdarzenie niepożądane (AEs) o dowolnej przyczynie (Eskander 2023)

W publikacji Eskander 2023 skupiono się m.in. na zdarzeniach niepożądanych dowolnego stopnia, które wystąpiły z częstością większą lub równą 15% oraz zdarzeniach niepożądanych 3. stopnia lub wyższego, które wystąpiły wśród tych zdarzeń.

W kohorcie dMMR odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie PEM niż w grupie PLC ryzyko wystąpienia zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia i utraty wagi o dowolnym stopniu nasilenia. Z kolei w kohorcie pMMR IS częściej w grupie PEM niż w grupie PLC odnotowano ryzyko wystąpienia wysypki o dowolnym stopniu nasilenia.

W badaniu NRG-GY018 w populacji ogólnej w trakcie analizy pośredniej, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych PEM a PLC, w zakresie ryzyka wystąpienia małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia.

Leczenie PEM w porównaniu do PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia w populacji ogólnej, kohorcie dMMR oraz kohorcie pMMR. Ponadto w populacji ogólnej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych PEM a PLC, w zakresie ryzyka wystąpienia anemii o stopniu nasilenia 3.-5. Z kolei w kohorcie pMMR odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia neutropenii o stopniu nasilenia 3.-5. w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 25. Porównanie bezpieczeństwa PEM + CHEM z PLC: zdarzenia niepożądane kohorty dMMR i pMMR – analiza pośrednia (Eskander 2023, na podstawie AKL wnioskodawcy).

AE	Kohorta dMMR				Kohorta pMMR			
	PEM + CHEM (N=109)	PLC + CHEM (N=106)	RR (95% CI), p-	NNH (95% CI)	PEM + CHEM (N=276)	PLC + CHEM (N=274)	RR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia								
Jakiegokolwiek AE	107 (98,2)	105 (99,1)	0,99 (0,96; 1,02) p=0,576	-	258 (93,5)	256 (93,4)	1,00 (0,96; 1,05) p=0,982	-
Zdarzenia prowadzące do zgonu	1 (0,9)	2 (1,9)	0,49 (0,04; 5,28) p=0,554	-	6 (2,2)	2 (0,7)	2,98 (0,61; 14,63) p=0,179	-
Zmęczenie	78 (71,6)	59 (55,7)	1,29 (1,05; 1,58) 0,017	6,29 NNT (3,50; 31,21)	175 (63,4)	165 (60,2)	1,05 (0,92; 1,20) p=0,442	-
Neuropatia czuciowo-obwodowa	71 (65,1)	66 (62,3)	1,05 (0,85; 1,28) 0,662	-	153 (55,4)	157 (57,3)	0,97 (0,84; 1,12) p=0,659	-
Anemia	63 (57,8)	58 (54,7)	1,06 (0,83; 1,34) p=0,649	-	152 (55,1)	144 (52,6)	1,05 (0,90; 1,22) p=0,554	-
Mdłości	55 (50,5)	44 (41,5)	1,22 (0,91; 1,63) p=0,191	-	121 (43,8)	114 (41,6)	1,05 (0,87; 1,28) p=0,596	-
Zaparcie	47 (43,1)	40 (37,7)	1,14 (0,82; 1,58) p=0,423	-	120 (43,5)	106 (38,7)	1,12 (0,92; 1,37) p=0,254	-
Biegunka	46 (42,2)	36 (34,0)	1,24 (0,88; 1,75), 0,217	-	99 (35,9)	88 (32,1)	1,12 (0,88; 1,41) p=0,354	-
Małopłytkowość	38 (34,9)	31 (29,2)	1,19 (0,81; 1,76) p=0,379	-	83 (30,1)	59 (21,5)	1,40 (1,05; 1,86) p=0,023	-
Ból stawów	32 (29,4)	31 (29,2)	1,00 (0,66; 1,52) p=0,986	-	62 (22,5)	75 (27,4)	0,82 (0,61; 1,10) p=0,185	-
Duszność	30 (27,5)	21 (19,8)	1,39 (0,85; 2,27) p=0,188	-	58 (21,0)	52 (19,0)	1,11 (0,79; 1,55) p=0,551	-
Ból mięśni	29 (26,6)	19 (17,9)	1,48 (0,89; 2,48) p=0,131	-	45 (16,3)	46 (16,8)	0,97 (0,67; 1,41) p=0,879	-
Neutropenia	28 (25,7)	34 (32,1)	0,80 (0,52; 1,22) p=0,303	-	87 (31,5)	73 (26,6)	1,18 (0,91; 1,54) p=0,209	-

AE	Kohorta dMMR				Kohorta pMMR			
	PEM + CHEM (N=109)	PLC + CHEM (N=106)	RR (95% CI), p-	NNH (95% CI)	PEM + CHEM (N=276)	PLC + CHEM (N=274)	RR (95% CI), p	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)		
Wymioty	22 (20,2)	9 (8,5)	2,38 (1,15; 4,92) p=0,020	8,55 NNT (4,78; 40,37)	53 (19,2)	38 (13,9)	1,38 (0,95; 2,03) p=0,095	-
Utrata wagi	16 (14,7)	6 (5,7)	2,59 (1,06; 6,37) p=0,038	11,09 NNT (5,89; 95,21)	19 (6,9)	21 (7,7)	0,90 (0,49; 1,63) p=0,725	-
Wysypka	7 (6,4)	13 (12,3)	0,52 (0,22; 1,26) p=0,149	-	57 (20,7)	27 (9,9)	2,10 (1,37; 3,21) p=0,001	9,26 NNT (5,97; 20,58)
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia								
Jakiegokolwiek AE	69 (63,3)	50 (47,2)	1,34 (1,05; 1,72) p=0,020	6,20 NNT (3,42; 33,21)	152 (55,1)	124 (45,3)	1,22 (1,03; 1,44) p=0,022	10,19 NNT (5,51; 66,67)
Zdarzenia prowadzące do zgonu	1 (0,9)	2 (1,9)	0,49 (0,04; 5,28) p=0,554	-	6 (2,2)	2 (0,7)	2,98 (0,61; 14,63) p=0,179	-
Zmęczenie	1 (0,9)	3 (2,8)	0,32 (0,03; 3,07) p=0,326	-	5 (1,8)	7 (2,6)	0,71 (0,23; 2,21) p=0,553	-
Neuropatia czuciowo-obwodowa	4 (3,7)	0 (0,0)	8,75 (0,48; 160,65) p=0,144	-	3 (1,1)	5 (1,8)	0,60 (0,14; 2,47) p=0,475	-
Anemia	21 (19,3)	11 (10,4)	1,86 (0,94; 3,66) p=0,074	-	38 (13,8)	25 (9,1)	1,51 (0,94; 2,43) p=0,090	-
Mdłości	3 (2,8)	1 (0,9)	2,92 (0,31; 27,61) p=0,350	-	3 (1,1)	3 (1,1)	0,99 (0,20; 4,88) p=0,993	-
Zaparcie	1 (0,9)	0 (0,0)	2,92 (0,12; 70,85) p=0,510	-	1 (0,4)	1 (0,4)	0,99 (0,06; 15,79) p=0,996	-
Biegunka	5 (4,6)	1 (0,9)	4,86 (0,58; 40,93) p=0,146	-	4 (1,4)	3 (1,1)	1,32 (0,30; 5,86) p=0,712	-
Małopłytkowość	5 (4,6)	2 (1,9)	2,43 (0,48; 12,26) p=0,282	-	12 (4,3)	7 (2,6)	1,70 (0,68; 4,26) p=0,256	-
Ból stawów	0 (0,0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,87) p=0,489	-	3 (1,1)	2 (0,7)	1,49 (0,25; 8,84) p=0,661	-
Duszność	3 (2,8)	1 (0,9)	2,92 (0,31; 27,61) p=0,350	-	5 (1,8)	0 (0,0)	10,92 (0,61; 196,56) p=0,105	-
Ból mięśni	0 (0,0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,87) p=0,489	-	2 (0,7)	4 (1,5)	0,50 (0,09; 2,69) p=0,416	-
Neutropenia	13 (11,9)	18 (17,0)	0,70 (0,36; 1,36) p=0,295	-	51 (18,5)	33 (12,0)	1,53 (1,02; 2,30) p=0,038	15,54 NNT (8,05; 222,45)
Wymioty	2 (1,8)	2 (1,9)	0,97 (0,14; 6,78) p=0,978	-	2 (0,7)	2 (0,7)	0,99 (0,14; 7,00) p=0,994	-
Utrata wagi	1 (0,9)	1 (0,9)	0,97 (0,06; 15,35) p=0,984	-	1 (0,4)	2 (0,7)	0,50 (0,05; 5,44) p=0,566	-
Wysypka	1 (0,9)	1 (0,9)	0,97 (0,06; 15,35) p=0,984	-	6 (2,2)	2 (0,7)	2,98 (0,61; 14,63) p=0,179	-

Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa PEM + CHEM z PLC: zdarzenia niepożądane, populacja ogólna – analiza pośrednia (Eskander 2023, na podstawie AKL wnioskodawcy).

AE	Pembrolizumab + CHEM (N=385)	Placebo + CHEM (N=380)	RR (95% CI),	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia					
Jakiegolwiek AE	365 (94,8)	361 (95,0)	1,00 (0,97; 1,03) p=0,903	-	-

AE	Pembrolizumab + CHEM (N=385)	Placebo + CHEM (N=380)	RR (95% CI), p	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			
Zdarzenia prowadzące do zgonu	7 (1,8)	4 (1,1)	1,73 (0,51; 5,85) p=0,380	-	-
Zmęczenie	253 (65,7)	224 (58,9)	1,11 (1,00; 1,25) p=0,054	-	-
Neuropatia czuciowo-obwodowa	224 (58,2)	223 (58,7)	0,99 (0,88; 1,12) p=0,888	-	-
Anemia	215 (55,8)	202 (53,2)	1,05 (0,92; 1,20) p=0,456	-	-
Mdłości	176 (45,7)	158 (41,6)	1,10 (0,94; 1,29) p=0,250	-	-
Zaparcie	167 (43,4)	146 (38,4)	1,13 (0,95; 1,34) p=0,164	-	-
Biegunka	145 (37,7)	124 (32,6)	1,15 (0,95; 1,40) p=0,146	-	-
Małopłytkowość	121 (31,4)	90 (23,7)	1,33 (1,05; 1,68) p=0,017	0,08 (0,01; 0,14) p=0,016	12,91 NNT (7,12; 69,57)
Ból stawów	94 (24,4)	106 (27,9)	0,88 (0,69; 1,11) p=0,274	-	-
Duszność	88 (22,9)	73 (19,2)	1,19 (0,90; 1,57) p=0,217	-	-
Ból mięśni	74 (19,2)	65 (17,1)	1,12 (0,83; 1,52) p=0,448	-	-
Neutropenia	115 (29,9)	107 (28,2)	1,06 (0,85; 1,32) p=0,602	-	-
Wymioty	75 (19,5)	47 (12,4)	1,58 (1,13; 2,20) p=0,008	0,07 (0,02; 0,12) p=0,007	14,06 NNT (8,15; 51,18) NNT
Utrata wagi	35 (9,0)	27 (7,1)	1,28 (0,79; 2,07) p=0,316	-	-
Wysypka	64 (16,6)	40 (10,5)	1,58 (1,09; 2,28) p=0,015	0,06 (0,01; 0,11) p=0,013	16,40 NNT (9,15; 79,07) NNT
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia					
Jakiegokolwiek AE	221 (57,4)	174 (45,8)	1,25 (1,09; 1,44) p=0,001	0,12 (0,05; 0,19) p=0,001	8,61 NNT (5,36; 21,84)
Zdarzenia prowadzące do zgonu	7 (1,8)	4 (1,1)	1,73 (0,51; 5,85) p=0,380	-	-
Zmęczenie	6 (1,6)	10 (2,6)	0,59 (0,22; 1,61) p=0,306	-	-
Neuropatia czuciowo-obwodowa	7 (1,8)	5 (1,3)	1,38 (0,44; 4,32) p=0,578	-	-
Anemia	59 (15,3)	36 (9,5)	1,62 (1,10; 2,39) p=0,016	0,06 (0,01; 0,11) p=0,014	17,09 NNT (9,52; 83,23)
Mdłości	6 (1,6)	4 (1,1)	1,48 (0,42; 5,20) p=0,541	-	-
Zaparcie	2 (0,5)	1 (0,3)	1,97 (0,18; 21,68) p=0,578	-	-
Biegunka	9 (2,3)	4 (1,1)	2,22 (0,69; 7,15) p=0,181	-	-
Małopłytkowość	17 (4,4)	9 (2,4)	1,86 (0,84; 4,13) p=0,125	-	-
Ból stawów	3 (0,8)	3 (0,8)	0,99 (0,20; 4,86) p=0,987	-	-
Duszność	8 (2,1)	1 (0,3)	7,90 (0,99; 62,83) p=0,051	-	-

AE	Pembrolizumab + CHEM (N=385)	Placebo + CHEM (N=380)	RR (95% CI), p	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)			
Ból mięśni	2 (0,5)	5 (1,3)	0,39 (0,08; 2,02) p=0,265	-	-
Neutropenia	64 (16,6)	51 (13,4)	1,24 (0,88; 1,74) p=0,217	-	-
Wymioty	4 (1,0)	4 (1,1)	0,99 (0,25; 3,92) p=0,985	-	-
Utrata wagi	2 (0,5)	3 (0,8)	0,66 (0,11; 3,92) p=0,646	-	-
Wysypka	7 (1,8)	3 (0,8)	2,30 (0,60; 8,84) p=0,224	-	-

• Populacja ogólna (EPAR 2024, Eskander 2025)

Zdarzenia niepożądane ogółem z analizy pośredniej zostały przedstawione w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 dla całej populacji, niezależnie od kohorty, do której dana pacjentka należała. Należy przypomnieć, że wyniki przedstawione w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 oparte są na dłuższym czasie obserwacji, niż te, które zostały opisane w Eskander 2023. Z kolei wyniki dotyczące bezpieczeństwa z analizy ad hoc zostały zaczerpnięte z Eskander 2025.

W trakcie analizy pośredniej wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,8% pacjentek leczonych PEM i u 95,0% pacjentek z grupy PLC. Z kolei zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 95,6% kobiet z grupy PEM i u 95,0% z grupy PLC. W trakcie trwania analizy *ad hoc* wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 99,2% pacjentek z grupy badanej i u 99,7% pacjentek z grupy kontrolnej.

W badaniu NRG-GY018 w populacji ogólnej w trakcie analizy pośredniej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych PEM a PLC, w zakresie ryzyka wystąpienia toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Z kolei w trakcie trwania analizy ad hoc odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych PEM a PLC, w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5., zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 3.-5., zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5.

Łącznie w grupie PEM i PLC odnotowano 10 (1,3%) zgonów wśród pacjentek z badania NRG-GY018. Trzy z nich zostało zakwalifikowane jako powiązane ze stosowanym leczeniem.

Szczegóły dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zdarzenie niepożądane ogółem – populacja ogólna (źródło: Eskander 2025, Keytruda EPAR Assessment Report 2024, AKL wnioskodawcy)

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r. (mediana czasu obserwacji pMMR: 7,9 mies.; dMMR: 12 mies.)									
AE związane z leczeniem	365	382	95,6	358	377	95,0	1,01 (0,97; 1,04) p=0,703	-	-
Toksyczność o 3-5 stopniu nasilenia	225	382	58,9	174	377	46,2	1,28 (1,11; 1,46) p=0,001	0,13 (0,06; 0,20) p<0,001	7,85 NNT (5,05; 17,55) NNT
Toksyczność o 3-5 stopniu nasilenia związana z leczeniem	172	382	45,0	120	377	31,8	1,41 (1,18; 1,70) p<0,001	0,13 (0,06; 0,20) p<0,001	7,58 NNT (4,99; 15,77) NNT
Ciężkie zdarzenia niepożądane	132	382	34,6	73	377	19,4	1,78 (1,39; 2,29) p<0,001	0,15 (0,09; 0,21) p<0,001	6,58 NNT (4,67; 11,14) NNT

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	82	382	21,5	43	377	11,4	1,88 (1,34; 2,65) p<0,001	0,10 (0,05; 0,15) p<0,001	9,94 NNT (6,54; 20,66) NNT
Zgon	6	382	1,6	4	377	1,1	1,48 (0,42; 5,20) p=0,541	-	-
Zgon związany z leczeniem	1	382	0,3	2	377	0,5	0,49 (0,04; 5,42) p=0,563	-	-
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana czasu obserwacji pMMR: 20,8 mies.; dMMR: 22,5 mies.)									
Jakiegokolwiek AE	388	391	99,2	387	388	99,7	0,99 (0,98; 1,00) p=0,319	-	-
Jakiegokolwiek AE o 3-5 stopniu nasilenia	257	391	65,7	191	388	49,2	1,34 (1,18; 1,51) p<0,001	0,17 (0,10; 0,23) p<0,001	6,06 NNT (4,28; 10,36) NNT
AE związane z leczeniem	379	391	96,9	373	388	96,1	1,01 (0,98; 1,04) p=0,543	-	-
AE związane z leczeniem o 3-5 stopniu nasilenia	195	391	49,9	132	388	34,0	1,47 (1,24; 1,74) p<0,001	0,16 (0,09; 0,23) p<0,001	6,31 NNT (4,41; 11,10) NNT
AE o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję	155	391	39,6	102	388	26,3	1,51 (1,23; 1,85) p<0,001	0,13 (0,07; 0,20) p<0,001	7,49 NNT (5,03; 14,66) NNT
AE o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o 3-5 stopniu nasilenia	38	391	9,7	16	388	4,1	2,36 (1,34; 4,15) p=0,003	0,06 (0,02; 0,09) p=0,002	17,87 NNT (10,95; 48,67) NNT

AE – (ang. *adverse event*) zdarzenie niepożądane

Zdarzenie niepożądane (AEs) związane z leczeniem

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą PEM a grupą PLC w zakresie wystąpienia: wysypki, wysypki grudkowo plamistej, niedoczynności tarczycy, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi, hiponatremii i zapalenia jamy ustnej.

W badaniu NRG-GY018 odnotowywano również zdarzenia niepożądane o stopniu 3.-5. Częstość występowania tych zdarzeń w grupie PEM była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC (45,0% w grupie PEM vs. 31,8% w grupie PLC w trakcie analizy pośredniej oraz 49,9% w grupie PEM vs. 34,0% w grupie PLC w trakcie analizy ad hoc). Wśród tych zdarzeń, wystąpienie anemii było istotnie statystycznie wyższe w grupie PEM niż w grupie PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie PEM w porównaniu do grupy PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 132 (34,6%) pacjentek z grupy PEM i u 73 (19,4%) pacjentek z grupy PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (21,5%) pacjentek z grupy PEM i u 43 (11,4%) z grupy PLC. Ich ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie PEM niż w grupie PLC.

Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

W grupie PEM odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia, niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia i nadczynności tarczycy dowolnego stopnia.

W kohorcie dMMR leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznym większym ryzykiem wystąpienia nadczynności tarczycy dowolnego stopnia. Z kolei w kohorcie pMMR stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia.

Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu

Do dnia odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności (16.12.2022 dla kohorty dMMR, 06.12.2022 dla kohorty pMMR), zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zgłoszono łącznie u 10 (1,3%) pacjentek z badania NRG-GY018. Zgony zaobserwowano u 3 (1,4%) pacjentek w kohorcie dMMR i obejmowały one po jednym zatrzymaniu akcji serca, posocznicy i krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Jedna z tych pacjentek była w grupie pembrolizumabu, a dwie pozostałe w grupie placebo. W kohorcie pMMR u 7 (1,5%) pacjentek zaobserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (5 (1,8%) w grupie pembrolizumabu i 2 (0,7%) w grupie placebo), które obejmowały sepsę u 2 (0,7%) pacjentek, zachorowanie na COVID-19 u 2 (0,7%) pacjentek, zatrzymanie akcji serca u 1 (0,4%) pacjentki oraz niedrożność jelita cienkiego u 1 (0,4%) pacjentki lub nagły zgon nieokreślony inaczej u 1 (0,4%) pacjentki.

Dla dłuższego tj. 9-miesięcznego czasu obserwacji odnotowano łącznie 14 (1,8%) zgonów wśród pacjentek biorących udział w badaniu NRG-GY018. Dziesięć (2,6%) z nich zaobserwowano w kohorcie dMMR a 4 (1,0%) w kohorcie pMMR. Wśród tych zdarzeń można wyróżnić zatrzymanie akcji serca (3 w kohorcie dMMR – 0,8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2 w kohorcie dMMR – 0,5% i 1 w kohorcie pMMR – 0,3%), zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podawania (2 w kohorcie dMMR – 0,5%) i różnego rodzaju zakażenia, w tym COVID-19, sepsa i wstrząs septyczny (3 w kohorcie dMMR – 0,8% i 3 w kohorcie pMMR – 0,8%). Wśród tych zdarzeń, 2 (0,3%) zdarzenia zatrzymania akcji serca i 1 (0,1%) zdarzenie wystąpienia sepsy uznano za związane z zastosowanym schematem terapii.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono dodatkowych badań. Opis odnalezionych przez wnioskodawcę badań wtórnych został opisany w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień minimalnych nie przekazał porównania wnioskowanej technologii z komparatorami wskazanymi przez analityków Agencji, tj. dostarlimabem i durwalumabem..

Niemniej ze względu na fakt, iż takie porównanie (porównanie pośrednie metodą meta-analizy sieciowej, NMA), zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę na potrzeby AWA dla produktu leczniczego Imfinzi, durwalumab (AWA nr OT.423.1.17.2025), poniżej zaprezentowano jego wyniki.

W ramach przeprowadzonej NMA, w ramach porównania PEM + CHEM względem DOS + CHEM oraz DUR + CHEM nie odnotowano IS różnic w zakresie oceny PFS w podgrupach dMMR oraz pMMR. Dodatkowo, przeprowadzono również porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa stosowania analizowanych schematów leczenia. W grupie PEM+CTH wykazano IS wyższe ryzyko AEs 3 lub 4 stopnia względem CTH (HR: 1,60 (95%CI: 1,21; 2,12) oraz względem DUR+CTH (HR: 1,70 (95%CI: 1,07; 2,69). W grupie PEM+CTH odnotowano IS niższe ryzyko AEs 3 lub 4 stopnia względem DOS+NIR+CTH (HR: 0,27 (95%CI: 0,14; 0,51).

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 28. Wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim: PFS w kohortach dMMR i pMMR (źródło: odpowiedzi na uwagi minimalne do raportu nr OT.423.1.17.2025)

Badanie	Porównanie	N interwencja	N kontrola	FU (mediana [zakres]) [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	Wartość p
PFS w kohorcie dMMR							
DUO-E	DUR+CTH vs CTH	46	49	15,4 (0,0; 29,1) vs 12,6 (0,0; 31,6)	NO (NO; NO) vs 7,0 (6,7; 14,8)	0,42 (0,22; 0,80)	bd
RUBY 1	DOS+CTH vs CTH	53	65	25,4 (19,2; 37,8)	bd	0,28 (0,16; 0,50)	p <0,001
RUBY 2	DOS+NIR+CTH vs CTH	50	25	18,7 (estymacja)	NO (11,8; NO) vs 7,9 (5,4; NO)	0,48 (0,24; 0,96)	p = 0,0174
NRG-GY018	PEM+CTH vs CTH	112	113	12 (bd.)	NO (30,6; NO) vs 7,6 (6,4; 9,9)	0,30 (0,19; 0,48)	bd

Badanie	Porównanie	N interwencja	N kontrola	FU (mediana [zakres]) [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	Wartość p
PFS w kohorcie pMMR							
DUO-E	DUR+OLA+CTH vs CTH	191	192	15,4 (0,0; 31,7) vs 12,6 (0,0; 31,6)	15,0 (12,4; 18,0) vs 9,7 (9,2; 10,1)	0,57 (0,44; 0,73)	bd
RUBY 1	DOS+CTH vs CTH	192	184	25,4 (19,2; 37,8)	bd	0,76 (0,59; 0,98)	bd
RUBY 2	DOS+NIR+CTH vs CTH	142	74	19,1 (estymacja)	14,3 (9,7; 16,9) vs 8,3 (7,6; 9,8)	0,63 (0,44; 0,91)	p = 0,0060
NRG-GY018	PEM+CTH vs CTH	290	292	7,9 (bd.)	13,1 (10,5; 18,8) vs 8,7 (8,4; 10,7)	0,54 (0,41; 0,71)	bd

bd – brak danych, CTH – chemioterapia, DOS – dostarlimab, DUR – durwalumab, OLA – olaparyb, PEM – pembrolizumab

Tabela 29. Wyniki porównania pośredniego: PFS w populacji dMMR i pMMR, HR (95%CI) (źródło: odpowiedzi na uwagi minimalne do raportu nr OT.423.1.17.2025)

Populacja dMMR			
DOS+CTH	1,07 (0,51; 2,24)	1,49 (0,64; 3,50)	3,55 (1,99; 6,26)
0,93 (0,45; 1,96)	PEM+CTH	1,39 (0,63; 3,09)	3,30 (2,08; 5,27)
0,67 (0,29; 1,57)	0,72 (0,32; 1,58)	DUR+CTH	2,37 (1,25; 4,49)
0,28 (0,16; 0,50)	0,30 (0,19; 0,48)	0,42 (0,22; 0,80)	CTH
Populacja pMMR			
PEM+CTH	1,05 (0,72; 1,53)	1,17 (0,74; 1,85)	1,85 (1,41; 2,44)
0,95 (0,65; 1,38)	DUR+OLA+CTH	1,11 (0,72; 1,74)	1,76 (1,37; 2,26)
0,85 (0,54; 1,35)	0,90 (0,57; 1,39)	DOS+NIR+CTH	1,58 (1,10; 2,27)
0,54 (0,41; 0,71)	0,57 (0,44; 0,73)	0,63 (0,44; 0,91)	CTH

CTH – chemioterapia, DOS – dostarlimab, DUR – durwalumab, NIR - niraparyb OLA – olaparyb, PEM – pembrolizumab

Tabela 30. Wyniki porównania pośredniego: AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia, HR (95%CI) (źródło: odpowiedzi na uwagi minimalne do raportu nr OT.423.1.17.2025)

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

CTH – chemioterapia, DOS – dostarlimab, DUR – durwalumab, NIR - niraparyb OLA – olaparyb, PEM – pembrolizumab

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

Na stronie URPL do dnia 23.05.2025 r. nie znaleziono żadnych materiałów dot. bezpieczeństwa pembrolizumabu.

FDA

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). Od stycznia do marca 2017 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki (ang. ocular toxicities including vision loss and retinal detachment). Od kwietnia do czerwca 2018 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem burzy cytokinowej (ang. cytokine release syndrome) oraz gruźlicą (ang. tuberculosis). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu ze sklerodermą (ang. scleroderma) oraz ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. cholangitis sclerosing), od kwietnia do czerwca tego samego roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwicznym zapaleniem powięzi (ang. necrotizing fasciitis), a od lipca do września zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome). Od kwietnia do czerwca 2022 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z rogowiakiem kolczystokomórkowym (ang. keratoacanthoma). FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS).

WHO

W bazie danych VigiBase od 2009 roku zgłoszono łącznie 91 556 zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (9%), nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (8%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (8%).

ChPL

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

Zgodnie z ChPL Keytruda u pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: zapalenia płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, endokrynopatie, niepożądane reakcje skórne oraz inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem

Bardzo często (≥1 na 10 przypadków): neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia, łysienie, wysypka, świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Często (≥1 na 100 przypadków): zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokalcemia, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, wyprysk, bóle kończyn, zapalenie stawów, ostre uszkodzenie nerek, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem (PEM, produkt leczniczy Keytruda) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC), a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie

zaawansowanego raka endometrium (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, kwalifikujących się do leczenia układowego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją NRG-GY018, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PEM podawanego w schemacie złożonym z CAR/PAC z PLC podawanym z CAR/PLC. Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii zostały opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Eskander 2023 (pierwotna analiza skuteczności, data odcięcia danych dla kohorty dMMR: 16.12.2022 r.; dla kohorty pMMR: 06.12.2022 r.) oraz dodatkowej analizie opisowej (analiza ad hoc, data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), wykonanej na potrzeby EMA (Eskander 2025, Keytruda EPAR Assessment Report 2024, [redacted]).

Zgodnie z AKL wnioskodawcy w celu opisanie wyników pierwszej analizy pośredniej i analizy dodatkowej wykorzystano dane przedstawione odpowiednio w publikacjach Eskander 2023 (mediana czasu obserwacji dla dMMR: 12,0 mies. i 7,6 mies. dla pMMR) i Eskander 2025 (mediana czasu obserwacji dla kohorty dMMR 19,2 mies., a dla kohorty pMMR – 15,3 mies.). W przypadku braku danych dla poszczególnych punktów końcowych lub w celu opisanie dodatkowych informacji na ich temat wykorzystano dane raportowane w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024 oraz w materiałach udostępnionych przez wnioskodawcę.

Należy zaznaczyć, iż zaślepienie badania NRG-GY018 zostało utrzymane do pierwszej analizy pośredniej, kiedy osiągnięto istotność statystyczną PFS w obu populacjach. W konsekwencji, większość pacjentów z ramienia kontrolnego przerwała udział w badaniu niedługo po odślepieniu (w tym także przed stwierdzeniem progresji choroby) i otrzymała immunoterapię w ramach kolejnej linii leczenia. Biorąc pod uwagę, iż dodatkową analizę danych (data odcięcia 18 sierpnia 2023 r.) przeprowadzono po odślepieniu oraz po wdrożeniu immunoterapii u pacjentów z ramienia kontrolnego, prawdopodobne jest wystąpienie zafałszowania wyników na korzyść ramienia placebo z chemioterapią. Tym samym, interpretacja wyników tej analizy pozostaje ograniczona.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji (PFS):

- w kohorcie dMMR przy medianie obserwacji:
 - 12 mies. stosowanie pembrolizumabu wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001) (Eskander 2023);
 - 19,2 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001) (Keytruda EPAR Assessment Report 2024);
- w kohorcie pMMR przy medianie obserwacji:
 - 7,9 mies. stosowanie pembrolizumabu wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001) (Eskander 2023);
 - 15,3 mies. stosowanie pembrolizumabu wiązało się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002) (Keytruda EPAR Assessment Report 2024).

W odniesieniu do kluczowego drugorzędownego punktu końcowego tj. oceny przeżycia całkowitego (OS), nie wykazano IS różnic między terapią PEM w skojarzeniu z CAR+PAC w porównaniu do leczenia CAR+PAC w analizowanych kohortach (obserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu zarówno w kohorcie dMMR jak i pMMR, w porównaniu do grupy kontrolnej przy czym różnice nie osiągnęły IS). Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup zarówno w czasie analizy pośredniej, jak i analizy ad hoc (niedojrzałość danych).

Jednocześnie wyniki w zakresie PFS 2 wskazują, że mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR wśród pacjentek z grupy PEM nie została osiągnięta. Z kolei w grupie PLC, mediana PFS2 wyniosła 42,7 mies. (HR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,59; p<0,001). W kohorcie pMMR mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia wyniosła 28,0 mies. w grupie badanej i 19,6 mies. w grupie kontrolnej. Ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia było istotnie statystycznie niższe o 28% w grupie PEM + CTH w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,72; 95%CI: 0,55; 0,94; p=0,008).

W odniesieniu do oceny jakości życia w obu grupach leczonych odnotowano niewielkie pogorszenie wyników. Wykazano IS różnicę na korzyść PEM+CTH względem PLC+CTH w zakresie oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-Fatigue. IS różnice na korzyść grupy kontrolnej względem PEM+CTH raportowano w odniesieniu do wyników kwestionariusza FACT-En-TOI. Przy czym, ze względu na brak odnalezienia wartości granicznych istotności klinicznej wyników dla powyższych kwestionariuszy (MID, *minimum important difference*), ocena istotności klinicznej pozostaje utrudniona.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzana została w populacji „as-treated” tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

W populacji ogólnej odnotowano IS różnicę między grupą pacjentek leczonych PEM a PLC, w zakresie ryzyka wystąpienia: toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 3.-5., zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5.

Podczas pierwszej analizy pośredniej odnotowano, że leczenie PEM w porównaniu do PLC wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia:

- W populacji ogółem: małopłytkowości o dowolnym stopniu, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia;
- W kohorcie dMMR: zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia i utraty wagi o dowolnym stopniu nasilenia;
- W kohorcie pMMR: wysypki o dowolnym stopniu nasilenia.

Podczas analizy dodatkowej w populacji ogólnej odnotowano, że leczenie PEM w porównaniu do PLC wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia: zmniejszonej liczby płytek krwi, duszności i wymiotów.

W zakresie zdarzeń niepożądanych o dowolnej przyczynie stopnia ≥ 3 . terapia PEM w porównaniu do PLC wiązała się z IS większym ryzykiem wystąpienia:

- ogółem: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia, anemii o stopniu nasilenia 3.-5.;
- kohorta dMMR: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia;
- kohorta pMMR: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia, neutropenii o stopniu nasilenia 3.-5.

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była IS wyższa w grupie PEM w porównaniu do grupy PLC. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, część z nich była powiązana ze stosowanym leczeniem. Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Analizę kliniczną oparto na jednym RCT NRG-GY018. Przy tym nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki badania NRG-GY018 pokazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuowany jako terapia podtrzymująca prowadził do IS dłuższego przeżycia wolnego od progresji niż placebo. Przy czym wyniki dla przeżycia całkowitego były niedojrzałe zarówno w pierwszej jak i dodatkowej analizie danych.

Istotnym jest, iż w badaniu NRG-GY018 po pierwszej analizie pośredniej odślepiono uczestników badania powodując rezygnację z badania znacznej części pacjentek z grupy kontrolnej i rozpoczęcie immunoterapii, co ostatecznie może zakłócać wynik raportowane w ramach analizy dodatkowej (ad hoc).

Jak wskazano w raporcie EPAR wnioskodawca nie planuje realizacji zaplanowanych wcześniej końcowych analiz PFS i OS, zaznaczając, że końcowa analiza byłaby trudna do interpretacji i mało informacyjna ze względu na odślepienie badania.

Dodatkowo daty odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności w Eskander 2023 i Eskander 2025 są takie same, ale mediany czasu obserwacji są różne. Podobną sytuację można zauważyć w Keytruda EPAR: Assessment Report 2024, gdzie mediana czasu obserwacji dla obu kohort jest inna niż ta, którą przedstawiono w Eskander 2023 i Eskander 2025. Należy również wspomnieć, że liczebność populacji w kohortach oraz grupach badanych i kontrolnych pomiędzy publikacjami Eskander 2023 a Eskander 2025 jest inna, co ma wpływ na końcowe wyniki dla wybranych punktów końcowych.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności dla populacji ogólnej z badania NRG-GY018 w publikacji głównej Eskander 2023. Należy zauważyć, że w badaniu NRG-GY018 kohorty pMMR i dMMR były oceniane osobno oraz niezależnie od siebie. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej raportowane w AKL stanowią wyniki analizy post hoc udostępnionej przez wnioskodawcę.

Należy również podkreślić, że wnioskodawca nie zrealizował prośby dotyczącej uwzględnienia w analizie dodatkowych komparatorów: durwalumabu i dostarlimabu. Od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSIH) potwierdzonej dostępny jest produkt Jemperi (dostarlimab).

W związku z powyższym poniżej przytoczono wyniki przeglądu systematycznego Huang 2024 oraz Zhu 2024, w których raportowano wyniki porównania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych stosowanych w ocenianym wskazaniu.

Celem przeglądu Huang 2024 było zidentyfikowanie optymalnej terapii składającej się z inhibitorów punktu kontrolnego (ICI) w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. W analizach nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami opartymi na pembrolizumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub durwalumabie w populacji dMMR i pMMR. U pacjentek z rakiem endometrium ze statusem pMMR autorzy zalecają rozważenie stosowania schematów durwalumab+olaparyb+chemioterapia lub pembrolizumab+chemioterapia.

Wyniki dot. porównania oceny PFS między wybranymi schematami przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 31. Wyniki publikacji Huang 2024 - PFS w kohorcie pMMR, HR (95%CI) (źródło: Huang 2024)

	Avelu+CTH	CTH	Atezo+CTH	DUR+CTH	Dostar+CTH	DUR+OLA+CTH
PEM+CTH	0,72 (0,54; 0,95)	0,77 (0,68; 0,86)	0,79 (0,68; 0,93)	0,86 (0,73; 1,01)	0,88 (0,76; 1,02)	0,98 (0,83; 1,15)
DUR+OLA+CTH	0,73 (0,55; 0,97)	0,78 (0,70; 0,87)	0,81 (0,70; 0,94)	0,88 (0,76; 1,03)	0,88 (0,76; 1,03)	---
Dostar+CTH	0,83 (0,63; 1,10)	0,89 (0,80; 0,99)	0,92 (0,79; 1,07)	1,00 (0,86; 1,16)	---	---
DUR+CTH (R4)	0,83 (0,63; 1,10)	0,89 (0,80; 0,99)	0,92 (0,80; 1,07)	---	---	---
Atezo+CTH	0,90 (0,69; 1,19)	0,96 (0,87; 1,07)	---	---	---	---
CTH (R6)	0,93 (0,72; 1,21)	---	---	---	---	---

PEM – pembrolizumab, CTH – chemioterapia, DUR – durwalumab, OLA – olaparyb, Dostar – dostarlimab, Avelu – avelumab, Atezo – atezolizumab.

Tabela 32. Wyniki publikacji Huang 2024 - PFS w kohorcie dMMR, HR (95%CI) (źródło: Huang 2024)

	CTH	Avelu+CTH	DUR+CTH	DUR+OLA+CTH	Atezo+CTH	Pembro+CTH
Dostar+CTH	0,58 (0,45; 0,74)	0,81 (0,54; 1,21)	0,84 (0,58; 1,23)	0,85 (0,58; 1,23)	0,90 (0,65; 1,24)	0,97 (0,71; 1,34)
Pembro+CTH	0,59 (0,48; 0,73)	0,83 (0,57; 1,21)	0,87 (0,61; 1,22)	0,88 (0,62; 1,23)	0,93 (0,70; 1,23)	---
Atezo+CTH	0,64 (0,53; 0,78)	0,90 (0,62; 1,31)	0,94 (0,66; 1,32)	0,95 (0,67; 1,33)	---	---
DUR+OLA+CTH	0,68 (0,52; 0,89)	0,95 (0,63; 1,45)	0,99 (0,67; 1,47)	---	---	---
DUR+CTH	0,69 (0,52; 0,91)	0,96 (0,63; 1,47)	---	---	---	---
Avelu+CTH	0,71 (0,52; 0,98)	---	---	---	---	---

PEM – pembrolizumab, CTH – chemioterapia, DUR – durwalumab, OLA – olaparyb, Dostar – dostarlimab, Avelu – avelumab, Atezo – atezolizumab.

W przeglądzie systematycznych Zhu 2024, który dotyczył porównania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, analizowano wyniki OS oraz PFS w populacji ogólnej, a także kohort pMMR/MMS oraz dMMR/MSI-H. W większości porównań, nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami opartymi na pembrolizumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub durwalumabie w populacji dMMR i pMMR w zakresie OS i PFS, z wyjątkiem oceny PFS w populacji pMMR gdzie odnotowano IS wyższy efekt PEM+CTH w porównaniu DUR+CTH (HR = 1,42 (95%CI: 1,01; 1,99)), przy czym wynik znajdował się blisko granicy IS.

Wyniki dot. porównania PFS i OS między wybranymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 33. Wyniki publikacji Zhu 2024 - OS w populacji dMMR/MSI-H i pMMR/MSS, HR (95%CI) (źródło: Zhu 2024)

Populacja dMMR/MSI-H						
	Atezo+CTH	CTH	Dostar+CTH	DUR+CTH	DUR+OLA+CTH	Pembro+CTH
Atezo+CTH	---	2,44 (1,31; 4,53)	0,73 (0,26; 2,08)	1,88 (0,95; 3,69)	1,44 (0,73; 2,85)	1,05 (0,35; 3,16)
CTH	0,41 (0,22; 0,76)	---	0,30 (0,13; 0,70)	0,77 (0,59; 1,01)	0,59 (0,45; 0,78)	0,43 (0,17; 1,07)
Dostar+CTH	1,37 (0,48; 3,89)	3,33 (1,44; 7,74)	---	2,56 (1,06; 6,21)	1,97 (0,81; 4,78)	1,43 (0,42; 4,95)
DUR+CTH	0,53 (0,27; 1,05)	1,30 (0,99; 1,71)	0,39 (0,16; 0,95)	---	0,77 (0,58; 1,03)	0,56 (0,22; 1,45)
DUR+OLA+CTH	0,69 (0,35; 1,37)	1,69 (1,28; 2,24)	0,51 (0,21; 1,23)	1,30 (0,98; 1,74)	---	0,73 (0,28; 1,89)
Pembro+CTH	0,95 (0,32; 2,87)	2,33 (0,94; 5,78)	0,70 (0,20; 2,41)	1,79 (0,69; 4,62)	1,37 (0,53; 3,56)	---
Populacja pMMR/MSS						
	Atezo+CTH	CTH	Dostar+CTH	DUR+CTH	DUR+OLA+CTH	Pembro+CTH
Atezo+CTH	---	1,00 (0,74; 1,35)	0,73 (0,47; 1,15)	0,77 (0,51; 1,15)	0,59 (0,39; 0,89)	0,81 (0,48; 1,36)
CTH	1,00 (0,74; 1,35)	---	0,73 (0,47; 1,15)	0,77 (0,51; 1,15)	0,59 (0,39; 0,89)	0,81 (0,48; 1,36)
Dostar+CTH	1,37 (0,87; 2,15)	1,37 (0,98; 1,92)	---	1,05 (0,68; 1,62)	0,81 (0,52; 1,25)	1,11 (0,65; 1,90)
DUR+CTH	1,30 (0,87; 1,95)	1,30 (0,99; 1,71)	0,95 (0,62; 1,46)	---	0,77 (0,58; 1,03)	1,05 (0,64; 1,74)
DUR+OLA+CTH	1,69 (1,12; 2,55)	1,69 (1,28; 2,24)	1,24 (0,80; 1,91)	1,30 (0,98; 1,74)	---	1,37 (0,83; 2,27)
Pembro+CTH	1,24 (0,74; 2,07)	1,24 (0,81; 1,88)	0,90 (0,53; 1,55)	0,95 (0,58; 1,57)	0,73 (0,44; 1,21)	---

Pembro – pembrolizumab, CTH – chemioterapia, DUR – durwalumab, OLA – olaparyb, Dostar – dostarlimab, Avelu – avelumab, Atezo – atezolizumab

Tabela 34. Wyniki publikacji Zhu 2024 – PFS w populacji dMMR/MSI-H i pMMR/MSS, HR (95%CI) (źródło: Zhu 2024)

Populacja dMMR/MSI-H						
	Atezo+CTH	CTH	Dostar+CTH	DUR+CTH	DUR+OLA+CTH	Pembro+CTH
Atezo+CTH	---	2,78 (1,77; 4,37)	0,78 (0,38; 1,61)	1,17 (0,58; 2,35)	1,14 (0,57; 2,28)	0,83 (0,44; 1,59)
CTH	0,36 (0,23; 0,57)	---	0,28 (0,16; 0,50)	0,42 (0,25; 0,72)	0,41 (0,24; 0,69)	0,30 (0,19; 0,48)
Dostar+CTH	1,29 (0,62; 2,66)	3,57 (2,02; 6,31)	---	1,50 (0,69; 3,28)	1,46 (0,67; 3,18)	1,07 (0,51; 2,23)
DUR+CTH	0,86 (0,43; 1,72)	2,38 (1,40; 4,05)	0,67 (0,31; 1,45)	---	0,97 (0,56; 1,69)	0,71 (0,35; 1,45)
DUR+OLA+CTH	0,88 (0,44; 1,77)	2,44 (1,44; 4,15)	0,68 (0,32; 1,49)	1,03 (0,59; 1,79)	---	0,73 (0,36; 1,48)
Pembro+CTH	1,20 (0,63; 2,30)	3,33 (2,10; 5,30)	0,93 (0,45; 1,95)	1,40 (0,69; 2,84)	1,36 (0,68; 2,76)	---
Populacja pMMR/MSS						
	Atezo+CTH	CTH	Dostar+CTH	DUR+CTH	DUR+OLA+CTH	Pembro+CTH
Atezo+CTH	---	1,09 (0,86; 1,37)	0,83 (0,59; 1,17)	0,83 (0,61; 1,13)	0,63 (0,46; 0,85)	0,59 (0,41; 0,84)

Populacja dMMR/MSI-H						
CTH	0,92 (0,73; 1,16)	---	0,76 (0,59; 0,98)	0,76 (0,63; 0,93)	0,58 (0,47; 0,71)	0,54 (0,41; 0,71)
Dostar+CTH	1,21 (0,86; 1,71)	1,32 (1,02; 1,70)	---	1,01 (0,73; 1,39)	0,76 (0,55; 1,05)	0,71 (0,49; 1,03)
DUR+CTH	1,21 (0,89; 1,64)	1,31 (1,07; 1,60)	0,99 (0,72; 1,38)	---	0,75 (0,61; 0,93)	0,71 (0,50; 0,99)
DUR+OLA+CTH	1,60 (1,17; 2,18)	1,74 (1,42; 2,14)	1,32 (0,95; 1,83)	1,33 (1,08; 1,64)	---	0,94 (0,67; 1,32)
Pembro+CTH	1,70 (1,19; 2,44)	1,85 (1,41; 2,44)	1,41 (0,97; 2,05)	1,42 (1,01; 1,99)	1,07 (0,76; 1,50)	---

Pembro – pembrolizumab, CTH – chemioterapia, DUR – durwalumab, OLA – olaparyb, Dostar – dostarlimab, Avelu – avelumab, Atezo – atezolizumab

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselą, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Pembrolizumab (PEM) w skojarzeniu z chemioterapią (ChT) dwuskładnikową (karboplatyna i paklitaksel, CAR/PAC), a następnie pembrolizumab w monoterapii porównano z chemioterapią dwuskładnikową (karboplatyna i paklitaksel).

Perspektywa

Ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat).

Model

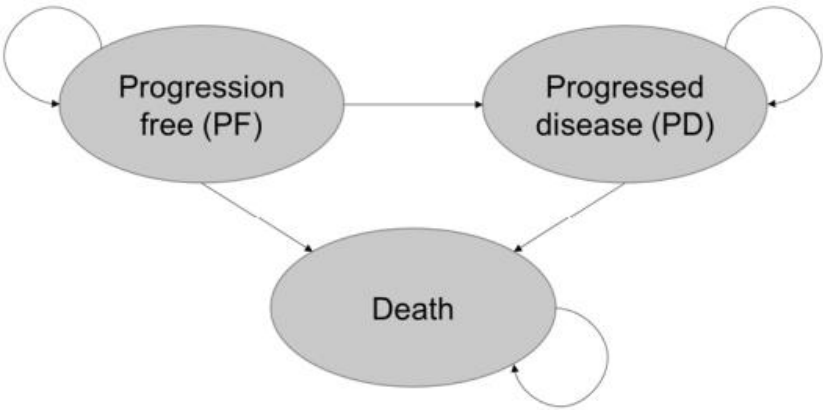
W analizie wykorzystano dostarczony przez wnioskodawcę model PSM (ang. *Partitioned Survival Model*) wykonany w programie MS Excel. Model bazuje na modelowaniu krzywych przeżycia, składa się z trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia:

- stan wolny od progresji (PFS);
- progresja choroby (PD);
- zgon.

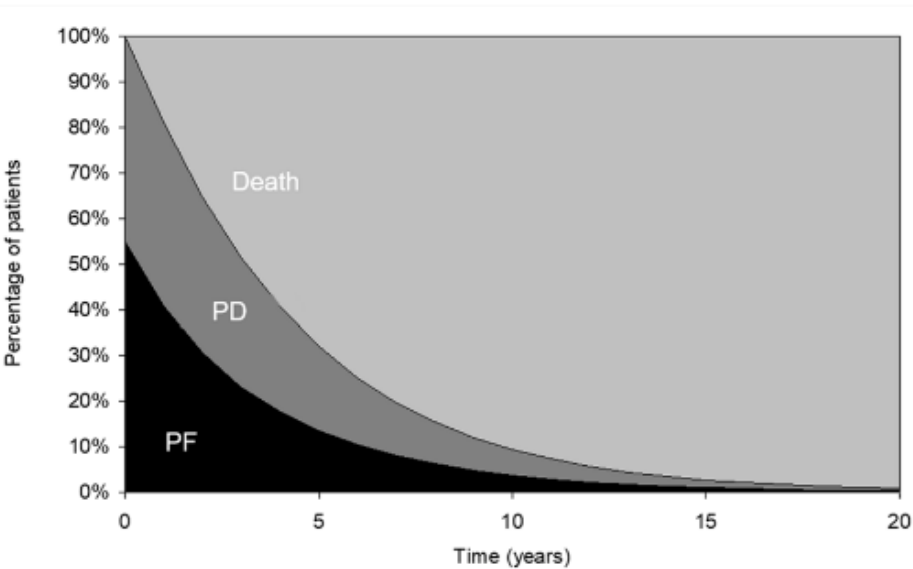
W modelu wykorzystano dane pochodzące z badania klinicznego NRG-CY018. Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień. W modelu zastosowano następujące założenia:

- pacjenci wchodzić do modelu w stanie PFS i otrzymują wnioskowane leczenie; odsetek kohorty niedoświadczający PD lub zgonu pozostaje w stanie PFS i są mu naliczane koszty i użyteczności;
- w stanie PD nalicza się koszty kolejnych linii leczenia i opieki oraz użyteczności właściwe dla stanu; odsetek pacjentów w stanie PD w każdym cyklu obliczono jako różnicę między odsetkiem pacjentów, którzy przeżyli a odsetkiem pacjentów w stanie PFS;
- pacjenci mogą przejść do stanu zgonu do dowolnego stanu, w każdym cyklu proporcja kohorty, która przechodzi do stanu zgonu ponosi koszty końca życia;
- ryzyko zgonu w każdym cyklu modelu jest powiązane z ryzykiem zgonu dla populacji ogólnej;
- PFS nie przekroczy OS;
- czas leczenia nie może przekroczyć OS.

Schemat modelu przedstawiono na rysunkach poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5.]



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5.]

Szczegółowy opis modelu znajduje się w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna, paklitaksel) w porównaniu do samej chemioterapii w leczeniu nowozdiagnozowanego, pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium oceniano w randomizowanym badaniu III fazy NRG-GY018.

Szczegółowe informacje oraz komentarz dot. skuteczności przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 4.

Charakterystyka populacji

Populację docelową w analizie ekonomicznej stanowią dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, kwalifikujące się do leczenia ogólnoustrojowego. W tabeli poniżej przedstawiono parametry uwzględnione w modelu, m.in. na potrzeby określenia dawki leku.

Tabela 35. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji z badania NRG-GY018, cała populacja [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.4.]

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Źródło
Średni wiek (lata)	65,4			

Parametr	Średnia	Błąd standardowy	Odchylenie standardowe	Źródło
Średnia masa ciała (kg)				
Średnia powierzchnia ciała (m ²)				

Parametry kliniczne

Do modelowania skuteczności wykorzystano krzywe przeżycia bez progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), oraz krzywą do czasu zakończenia leczenia (TTD) pochodzące z badania NRG-GY018.

Model ekonomiczny szacuje czas spędzony w każdym stanie zdrowia w modelu wykorzystując przebiegi krzywych PFS i OS. Stan zdrowia po progresji (ang. progressive disease, PD) określony jest poprzez różnicę przebiegów PFS i OS. W modelu wykorzystano również dane o populacyjnym ryzyku zgonu, tak aby ryzyko zgonu z powodu choroby w każdym cyklu modelu nie było niższe niż założona śmiertelność w populacji generalnej. Charakterystyka modelu ekonomicznego nakłada również ograniczenie na prawdopodobieństwo progresji, tak by nie było ono wyższe niż prawdopodobieństwo zgonu z badania (OS) ograniczone dodatkowo populacyjnym ryzykiem zgonu.

Przebieg krzywej czasu do zakończenia leczenia określa proporcje pacjentów aktywnie leczonych, przy czym należy zaznaczyć, że leczenie skojarzone pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią było ograniczone w badaniu NRG-GY018 do dwóch lat. Zgodnie jednak z zapisami w ChPL dla Keytruda oraz proponowanym zapisem PL w modelu założono, że czas leczenia pembrolizumabem będzie ograniczony progresją, stąd dla ramienia pembrolizumabu czas trwania leczenia modelowany jest przebiegiem krzywej PFS.

Ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji wystąpiła konieczność ekstrapolacji krzywych na horyzont analizy.

W celu uzyskania najbardziej optymalnych dopasowanych przebiegów do krzywych przeżycia z badania testowano różne podejście do ekstrapolacji. Podejście z wykorzystaniem HR (ang. hazard ratio) zakłada ekstrapolację krzywej referencyjnej oraz wykorzystanie wyników HR, wymaga jednak przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardów obu ramion analizy. W przypadku odrzucenia założenia o zależnym przebiegu hazardów testowano ekstrapolację z wykorzystaniem rozkładów dopasowanych bezpośrednio do krzywych z badania, zależnych od siebie lub niezależnych dla obu ramion analizy. W tym celu wykorzystano najczęściej stosowane rozkłady parametryczne: rozkład wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony gamma, gamma. Ekstrapolację z wykorzystaniem rozkładów parametrycznych testowano również w drugim wariantcie, w ramach którego wykorzystano częściowo krzywe przeżycia bezpośrednio z badania klinicznego, natomiast od pewnego punktu (zidentyfikowanego poprzez test Chowa) zastosowano ekstrapolację z wykorzystaniem rozkładów parametrycznych.

Dopasowanie funkcji parametrycznych zostało przeprowadzone w oparciu o następujące kryteria:

- ocena podstawowych funkcji hazardu,
- wizualne dopasowanie do zaobserwowanych krzywych Kaplana-Meiera (KM) z badania NRG-GY018
- statystyczna dobroć dopasowania wskazana przez wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium informacyjnego Bayesa (BIC),
- kliniczna wiarygodność długoterminowych ekstrapolacji,
- walidacja kliniczna ekstrapolowanych krzywych w oparciu o opinie ekspertów klinicznych i, jeśli dostępne, w oparciu o dane rzeczywiste opisane w literaturze.

Najlepiej dopasowane przebiegi krzywych przeżycia zostały zaimplementowane w ramach scenariusza podstawowego analizy. Scenariusze, które nie były poparte wynikami analizy statystycznej lub które nie mają wiarygodności klinicznej nie były uwzględniane w modelu ekonomicznym.

PFS

OS

Szczegółowy opis sposobu modelowania przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.7.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia występujące z częstością $\geq 5\%$ w dowolnym z ramion badania NRG-GY018. Ze względu na przewidywane wysokie koszty leczenia uwzględniono dodatkowo następujące zdarzenia niepożądane: biegunka (≥ 2 . stopnia), gorączka neutropeniczna (dowolnego stopnia) oraz zapalenie płuc.

Tabela 36. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (NRG-GY018, data odcięcia: sierpień 2023) [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.7.4.]

Zdarzenia niepożądane	Częstość zdarzeń niepożądanych (%)		Średni czas trwania (dni)	
	PEM+ChT	ChT	PEM+ChT	ChT
Anemia	15,3	8,8	86	47
Zmniejszona liczba neutrofilii	11,5	11,6	17	19
Zmniejszona liczba białych krwinek	7,4	6,4	26	33
Biegunka	9,2	5,9	36	24
Gorączka neutropeniczna	0,8	0,3	17	16
Zapalenie płuc	6,1	5,4	38	43

Populacyjne ryzyko zgonu określano na podstawie tablic trwania życia na rok 2023 z GUS (GUS 2024).

Dawkowanie substancji i udziały stosowanych terapii

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania produkt leczniczy Keytruda może być podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub dawce 400 mg co 6 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania) (ChPL Keytruda). W przypadku raka trzonu macicy ograniczeniem czasu trwania leczenia, zgodnie z zapisem w ChPL, jest progresja choroby lub toksyczność leczenia. Zgodnie z zapisem proponowanych zmian w PL B.148. w modelu ekonomicznym założono, że pembrolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + paklitaksel) w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 6 pierwszych cykli, a następnie w monoterapii w dawce 400 mg co 6 tygodni. Założona w analizie średnia intensywność dawki jest równa 94%. W modelu ekonomicznym czas trwania leczenia pembrolizumabem jest zgodny z przebiegiem

krzywej przeżycia bez progresji (ang. progression free survival, PFS) z badania NRG-GY018. (...) Uzgodnione zapisy programu lekowego uwzględniają ograniczenia czasu leczenia pembrolizumabem stosowanym początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie w monoterapii. Aktualny zapis programu lekowego wskazuje, że „stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może trwać maksymalnie 20 cykli (6 cykli z chemioterapią, a następnie 14 cykli w monoterapii)”. Opierając się na powyższym zapisie zaktualizowano model ekonomiczny tak, aby maksymalne leczenie pembrolizumabem nie przekraczało 20 cykli.

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie karboplatyny i paklitakselu zgodnie z protokołem badania NRG-GY018. Schemat dawkowania chemioterapii stosowanej w ramieniu interwencji i komparatora jest taki sam.

Tabela 37. Dawkowanie substancji stosowanych w chemioterapii [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.1.]

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Liczba cykli leczenia	Źródło
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	99	6	Badanie NRG-GY018
paklitaksel	175 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	98	6	

W przypadku wystąpienia progresji choroby, w kolejnej linii leczenia istnieje możliwość zastosowania dostarlimabu lub pembrolizumabu w ramach PL B.148. lub chemioterapii.

Tabela 38. Udziały procentowe schematów leczenia w ramach kolejnej linii po PEM+ChT
[AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.5.]

	2019	2020
2019	2020	2021
2020	2021	2022
2021	2022	2023
2022	2023	2024
2023	2024	2025
2024	2025	2026
2025	2026	2027
2026	2027	2028
2027	2028	2029
2028	2029	2030
2029	2030	2031
2030	2031	2032
2031	2032	2033
2032	2033	2034
2033	2034	2035
2034	2035	2036
2035	2036	2037
2036	2037	2038
2037	2038	2039
2038	2039	2040
2039	2040	2041
2040	2041	2042
2041	2042	2043
2042	2043	2044
2043	2044	2045
2044	2045	2046
2045	2046	2047
2046	2047	2048
2047	2048	2049
2048	2049	2050
2049	2050	2051
2050	2051	2052
2051	2052	2053
2052	2053	2054
2053	2054	2055
2054	2055	2056
2055	2056	2057
2056	2057	2058
2057	2058	2059
2058	2059	2060
2059	2060	2061
2060	2061	2062
2061	2062	2063
2062	2063	2064
2063	2064	2065
2064	2065	2066
2065	2066	2067
2066	2067	2068
2067	2068	2069
2068	2069	2070
2069	2070	2071
2070	2071	2072
2071	2072	2073
2072	2073	2074
2073	2074	2075
2074	2075	2076
2075	2076	2077
2076	2077	2078
2077	2078	2079
2078	2079	2080
2079	2080	2081
2080	2081	2082
2081	2082	2083
2082	2083	2084
2083	2084	2085
2084	2085	2086
2085	2086	2087
2086	2087	2088
2087	2088	2089
2088	2089	2090
2089	2090	2091
2090	2091	2092
2091	2092	2093
2092	2093	2094
2093	2094	2095
2094	2095	2096
2095	2096	2097
2096	2097	2098
2097	2098	2099
2098	2099	2100
2099	2100	2101
2100	2101	2102
2101	2102	2103
2102	2103	2104
2103	2104	2105
2104	2105	2106
2105	2106	2107
2106	2107	2108
2107	2108	2109
2108	2109	2110
2109	2110	2111
2110	2111	2112
2111	2112	2113
2112	2113	2114
2113	2114	2115
2114	2115	2116
2115	2116	2117
2116	2117	2118
2117	2118	2119
2118	2119	2120
2119	2120	2121
2120	2121	2122
2121	2122	2123
2122	2123	2124
2123	2124	2125
2124	2125	2126
2125	2126	2127
2126	2127	2128
2127	2128	2129
2128	2129	2130
2129	2130	2131
2130	2131	2132
2131	2132	2133
2132	2133	2134
2133	2134	2135
2134	2135	2136
2135	2136	2137
2136	2137	2138
2137	2138	2139
2138	2139	2140
2139	2140	2141
2140	2141	2142
2141	2142	214

Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w kolejnych liniach leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w określonych schematach w kolejnych liniach leczenia po progresji choroby [AE wnioskodawcy rozdz. 2.8.5.]

Schemat leczenia	Substancja czynna	Sposób podania	Dawka	Dawkowanie
Dostarlimab mono PL B.148	Dostarlimab	dożylnie	500 mg	1 x na 3 tyg.
			1000 mg	1 x na 6 tyg.
Karboplatyna + doksorubicyna liposomalna	Doksorubicyna liposomalna	dożylnie	40 mg/m ²	1 x na 3 tyg.
	Karboplatyna	dożylnie	750 mg	1 x na 3 tyg.
Karboplatyna + gemcytabina	Gemcytabina	dożylnie	1000 mg/m ²	1. i 8. dzień 3 tyg. cyklu
	Karboplatyna	dożylnie	750 mg	1 x na 3 tyg.
Karboplatyna + doksorubicyna	Doksorubicyna	dożylnie	60 mg/m ²	1 x na 3 tyg.
	Karboplatyna	dożylnie	750 mg	1 x na 3 tyg.
Cisplatyna + doksorubicyna	Cisplatyna	dożylnie	20 mg/m ²	1 x na 3 tyg.

Schemat leczenia	Substancja czynna	Sposób podania	Dawka	Dawkowanie
	Doksorubicyna	dożylnie	60 mg/m2	1 x na 3 tyg.
Doksorubicyna liposomalna	Doksorubicyna liposomalna	dożylnie	40 mg/m2	1 x na 3 tyg.
Doksorubicyna	Doksorubicyna	dożylnie	60 mg/m2	1 x na 3 tyg.
Karboplatyna	Karboplatyna	dożylnie	750 mg	1 x na 3 tyg.
Cisplatyna	Cisplatyna	dożylnie	50 mg/m2	1 x na 3 tyg.
Paklitaksel	Paklitaksel	dożylnie	80 mg/m2	1 x na 3 tyg.

Komentarz analityków Agencji:

Nie podano źródeł dla dawkowania poszczególnych substancji czynnych stosowanych w schematach kolejnej linii leczenia.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty kolejnej linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Wnioskodawca wskazuje, że w rozliczeniach świadczeń PL B.148 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Keytruda nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Wnioskowany lek – pembrolizumab

W tabeli poniżej przedstawiono koszty opakowania leku Keytruda w wariantach z i bez RSS.

Tabela 40. Koszty pembrolizumabu na podst. informacji od wnioskodawcy [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.1.]

Opakowanie		CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ za mg [PLN]	PO
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiołka 4 ml	Bez RSS						
	Z RSS						

Zestawienie pozostałych kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Koszty medyczne wykorzystane w modelu ekonomicznym [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.8.]

Parametr		Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje		Źródło
Koszty leków					
ChT [koszt za mg]	karboplatyna	0,22	-		DGL 2024
	paklitaksel	0,36	-		
Koszty podania					
Koszt podania	PEM+ChT	486,72	5.08.07.0000001 Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*		Zarządzeniem nr 114/2024/DGL ujedn.
	ChT	390,00	5.08.05.0000175 Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków		Zarządzenie 108/2024/DGL ujedn.
Koszty monitorowania leczenia					
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.148.		2 462,60	Średni koszt diagnostyki z 1. oraz 2. i kolejnych lat^ 5.08.08.0000255 Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 1 rok terapii (3 302,80 PLN)		Zarządzeniem nr 114/2024/DGL ujedn.

Parametr	Wartość [PLN]	Dodatkowe informacje	Źródło	
		5.08.08.0000256 Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka endometrium – 2 i kolejny rok terapii (1 622,40 PLN)		
Koszt monitorowania leczenia ChT	270,40	5.08.05.0000008 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii^	Zarządzenie 108/2024/DGL ujedn.	
Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia	44,00	5.30.00.0000012 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu Założono, że po zakończeniu leczenia, ale przed progresją monitorowanie stanu pacjenta będzie odbywać się w ramach wizyt specjalistycznych, średnio co 3 miesiące (12 tyg.)^	Zarządzenie 64/2024/DSOZ ujedn.).	
Koszty kolejnej linii leczenia				
Dostarlimab	27,25	-	Uchwała Rady NFZ 2024, Raport refundacyjny 2024	
Doksorubicyna liposomalna	25,55	-	DGL 2024	
Gemcytabina	0,05	-		
Doksorubicyna	0,64	-		
Karboplatyna	0,22	-		
Cisplatyna	0,52	-		
Paklitaksel	0,36	-		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**				
Zdarzenia niepożądane związane z hospitalizacją	Anemia	10 883,80	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	JGP 2023
	Biegunka	1 789,33	Średnia wartość hospitalizacji w grupie K26	
	Neutropenia	10 883,80	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	
	Zapalenie płuc	4 531,55	Średnia ważona wartość grupy D46, D47, D48	
Koszty opieki terminalnej				
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej	4 751,26	Koszt ważony udziałem pacjentów korzystających z danej formy opieki (opieka stacjonarna, domowa opieka hospicyjna)	Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.; sprawozdanie Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 r.	

* wnioskodawca wskazuje, że założenie, że wszystkie podania będą rozliczane w trybie hospitalizacji jest założeniem konserwatywnym, PEM może być podawany w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), ze względu na czas trwania infuzji (30 min.)

^ przyjęto, że monitorowanie po progresji choroby (w kolejnych liniach leczenia) będzie rozliczane analogicznie

** wnioskodawca wskazuje, że w analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu NRG-GY018 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania (anemia, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek) oraz dodatkowo takie zdarzenie niepożądane jak biegunka (stopnia 2 lub wyższego), gorączka neutropeniczna (dowolnego stopnia) i zapalenie płuc, ponieważ zdarzenia te mają wysokie przewidywane koszty leczenia, nawet jeśli są poniżej 3. stopnia. W analizie ekonomicznej, aby zaznaczyć fakt, że uwzględnione są zdarzenia o zwiększonym nasileniu, w ramach kosztów ich leczenia uwzględnia się koszty hospitalizacji, które są znacząco wyższe niż spodziewane dla innych zdarzeń niepożądanych koszty konsultacji lekarskiej; stąd nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych takich jak zmniejszona liczba limfocytów, neutrofilii oraz liczby białych krwinek, ze względu na to, że ich leczenie nie jest związane z hospitalizacją

Użyteczności stanów zdrowia

Mimo przeprowadzonej w badaniu NRG-GY018 oceny jakości życia, wnioskodawca odstąpił od wykorzystania uzyskanych wyników do oceny użyteczności, ze względu na rzadziej stosowany kwestionariusz oceny i wysokie ryzyko błędu mapowania.

Uwzględniono dwa podejścia do oceny użyteczności na podstawie badania KN-158:

- według czasu do zgonu – wariant podstawowy;
- według statusu progresji choroby – wariant analizy wrażliwości.

W tabelach poniżej przedstawiono wykorzystane w modelu użyteczności. Szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 2.9 AE wnioskodawcy oraz w aneksie do analiz.

Tabela 42. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu ekonomicznym (AE wnioskodawcy, rozdz. 2.9.)

Tabela 43. Model regresji liniowej zaimplementowany w modelu ekonomicznym do uwzględnienia zmniejszenia użyteczności wynikającej z wieku [aneks do analiz]

Parametr	Współczynnik	Źródło
Wiek (lata)	-0,0002587	Ara 2010
Wiek2	-0,0000332	
Udział mężczyzn	0,0212126	
Stała	0,9508566	

Tabela 44. Zmniejszenie użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych [aneks do analiz]

Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności	SE	Źródło/założenie
Anemia	-0,119	0,024	Swinburn 2010
Zmniejszona liczba neutrofilii	0	0	Założenie o braku wpływu na użyteczność
Zmniejszona liczba białych krwinek	0	0	
Biegunka	-0,09	-	Freeman 2015
Gorączka neutropeniczna	-0,09	0,018	Nafees 2008
Zapalenie płuc	-0,19	-	Brown 2013

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii w miejsce ChT jest [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 280 440 PLN/QALY. Oszacowana wartość w wariancie z RSS znajduje się [redacted] progu opłacalności, natomiast w wariancie bez RSS powyżej progu opłacalności³ o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Z RSS		Bez RSS	
	PEM+ChT	ChT	PEM+ChT	ChT
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		280 440	

³ 217 641 PLN/QALY

Skróty: ChT – chemioterapia; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio); PEM – pembrolizumab; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years); RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog⁴, 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.

W związku z oparciem analizy klinicznej na randomizowanym badaniu klinicznym dowodzącym wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i scenariuszową analizę wrażliwości.

W analizie jednokierunkowej zmieniano 22 parametry w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w przyjętym zakresie zmienności +/- 20%:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

przedstawiono wyniki w wariancie z i bez RSS.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie [REDACTED]. Przyjęcie takiego założenia powoduje wzrost ICUR [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma założenie o [REDACTED]. Przyjęcie takiego założenia powoduje spadek ICUR o [REDACTED] w wariancie bez RSS.

W analizie scenariuszowej przedstawiono [REDACTED] scenariuszy, dotyczących alternatywnych wartości parametrów obarczonych największą niepewnością:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ 217 641 PLN/QALY

[REDACTED]

przedstawiono wyniki w wariancie z i bez RSS.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma scenariusz, w którym przyjęto [REDACTED]. W tym scenariuszu ICUR wzrósł o [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz, w którym przyjęto [REDACTED]. W tym scenariuszu ICUR obniżył się o [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej zaprezentowano w rozdz. 3.2.1 AE wnioskodawcy, aneksie do analizy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1 000 powtórzeń z uwzględnieniem skrajnych zakresów parametrów – w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w przyjętym zakresie zmienności +/- 20% wartości średniej oraz wybranych rozkładów dla analizowanych parametrów.

Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji wynosi [REDACTED] w wariancie bez RSS. Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej. Szczegółowe wyniki analizy probabilistycznej zaprezentowano w rozdz. 3.2.2 AE wnioskodawcy, aneksie do analizy oraz w modelu farmakoekonomicznym.



Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS



Rysunek 5. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Na dzień złożenia wniosku chemioterapia stanowiła jedyny właściwy komparator. Od kwietnia 2025 r. w PL B.148. dostępny jest dostarlimab, który również stanowi komparator. Ponadto w Agencji trwa ocena durwalumabu, który również może stanowić komparator. Obliczenia własne w tym zakresie zostały przedstawione w rozdz. 5.3.4.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (). W ramach analizy wrażliwości przetestowano ponadto horyzonty (). Komentarz zamieszczono w rozdz. 5.3.1.
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.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wykorzystano dwa zestawy użyteczności wyznaczone na podstawie nierandomizowanego badania KN-158, w którym badano m.in. pacjentów z rakiem endometrium. W badaniu NRG-GY018 przeprowadzono ocenę jakości życia, jednak wnioskodawca wskazał, iż ryzyko błędy procesu mapowania jest zbyt wysokie.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE, aneks):

- Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (PFS, OS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie NRG-GY018). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania oraz z uwagi na fakt, że część danych w badaniu klinicznym jest niedojrzała względem momentu zakończenia zbierania danych. Ze względu na tę niedojrzałość długoterminowe ekstrapolacje przeżycia były obciążone niepewnością. W modelu ekonomicznym jednak ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej oraz po konsultacji z ekspertami klinicznymi. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również alternatywne sposoby oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia.

Komentarz analityków Agencji:

Brak dojrzałości danych klinicznych, stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu NRG-GY018 i konieczność ekstrapolacji wyników stanowią jedno z najważniejszych ograniczeń analizy. Wnioskodawca przeprowadził złożone oceny dopasowania funkcji parametrycznych, które wykazały znaczące różnice i problemy z dopasowaniem, co wskazuje na ograniczoną wiarygodność ekstrapolacji krzywych.

Należy również wskazać, że wnioskodawca dokonał oszacowań krzywych zakładając, że czas leczenia będzie ograniczony progresją choroby. Niemniej po złożeniu wniosku uzgodniono zapisy programu lekowego, które obecnie ograniczają leczenie do 20 cykli PEM. Wyniki analizy zostały zaktualizowane w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych.

- (...) Oczywiście brak uwzględniania w modelowaniu wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu klinicznym jest pewnym ograniczeniem samego modelowania, dlatego też niepewność oceny kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych była testowana w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (+/-20%).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca przyjmuje dożywotnią długość horyzontu analizy wynoszącą 40 lat. W opinii analityków Agencji krótszy horyzont byłby bardziej wiarygodny, ze względu na to, że pacjenci wchodzi do modelu w średnim wieku 65,4 lat. Należy zwrócić uwagę, że krótszy horyzont czasowy wiąże się z podwyższeniem wyniku ICUR, co przedstawiono w analizie wrażliwości [redacted]
- W analizie przedstawiono wyniki dla populacji łączonej z dMMR i pMMR. Takie podejście budzi wątpliwości zarówno kliniczne, jak i w analizie ekonomicznej, co można zaobserwować w wynikach porównań przedstawionych w ramach analizy konwergencji. Ponadto w projektach rekomendacji NICE i CDA wskazano, że łączenie tych populacji nie jest właściwym założeniem w analizach, ze względu na różnice w wynikach klinicznych dla tych subpopulacji. W opracowaniu kanadyjskim wskazano, że ekstrapolacja

krzywych dla populacji łączonej prowadzi do nielogicznych wyników ICUR – w populacji łączonej wynik jest niższy niż dla każdej z subpopulacji.

Należy również zaznaczyć, że dodatkowym uzasadnieniem rozdzielenia populacji docelowej będzie kwestia wskazanych w rozdz. 3.6 komparatorów – obecnie refundowany dostarlimab oraz oceniany w Agencji durwalumab (+/- olaparyb) – są stosowane w zależności od statusu mutacji i ostateczny dobór leczenia będzie z nią związany.

Ponadto w uzgodnionym projekcie programu lekowego badanie statusu mutacji jest konieczne przed zastosowaniem PEM.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE):

- *Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach kolejnych linii leczenia.*

Wydaje się zatem, że przeprowadzone na tej podstawie oszacowania kosztów będą jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej w Polsce.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Należy wskazać, że w uzgodnionym programie lekowym istnieje zapis „zidentyfikowana obecność albo brak obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability high, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu”. Na tej podstawie można stwierdzić, że zgodnie z zapisami PL przed podaniem PEM należy wykonać badanie genetyczne mające na celu ustalić status MMR. W analizie nie uwzględniono kosztu wykonania badań genetycznych.
- Wnioskodawca nie przedstawia wszystkich źródeł danych, np. dla dawkowania substancji w kolejnej linii leczenia.
- Nie podano danych bibliograficznych umożliwiających identyfikację publikacji wykorzystanych w analizie konwergencji.
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych poproszono o przygotowanie porównania z obecnie refundowanym w analogicznej populacji schematem leczenia opartym na dostarlimabie. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że na dzień złożenia wniosku dostarlimab nie był refundowany, a więc przedstawienie takiego porównania nie jest konieczne. W opinii analityków przedstawienie takiego porównania jest zasadne, ze względu na fakt, że w przypadku pozytywnej decyzji dla pembrolizumabu te substancje w części populacji chorych będą stanowiły względem siebie technologie alternatywne. Ponadto w przytoczonym przez Wnioskodawcę w ramach walidacji konwergencji abstrakcie Francoeur 2024 dokonano takiego porównania (wskazano na prawdopodobieństwo wyższej efektywności kosztowej PEM).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 2.15.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca odnalazł jedną publikację pełnotekstową (Huo 2024) oraz jeden abstrakt konferencyjny (Francoeur 2024), w których oceniano efektywność kosztową PEM+ChT/PEM w I. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia systemowego.

Tabela 47. Charakterystyka i wyniki analiz przedstawionych w ramach analizy konwergencji [AE wnioskodawcy, rozdz. 2.15]

Publikacja (kraj) sponsor	Charakterystyka	Wyniki
Huo 2024 (USA) China anti-cancer association HER2 target Chinese research fund	Model: Model Markova (trójstanowy) Komparator: ChT Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów Perspektywa: płatnika	dMMR EC: \$41 305,09/QALY (169 120 zł/QALY*) pMMR EC: \$90 284,80/QALY (369 662 zł/QALY*)
Francoeur 2024 (USA) bd	Model: Model Markova (trójstanowy) Komparator: ChT, DOS+ChT Horyzont: bd Dyskontowanie: bd Perspektywa: płatnika	dMMR EC**: \$148 198/QALY (606 782 zł/QALY*) pMMR EC**: \$522 711 (2 140 188 zł/QALY*)

Skróty: bd – brak danych; ChT – chemioterapia, EC – rak endometrium
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,0944 zł) w dniu 19.12.2024 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego <https://nbp.pl/>;
** wyniki dla porównania z chemioterapią

W obu publikacjach porównywano populacje dMMR i pMMR niezależnie.

Wnioskodawca wskazuje, że w publikacji Huo 2024 wyniki w obu populacjach nie przekraczają obowiązującego progu efektywności kosztowej wynoszącego \$150 000/QALY. W pierwotnej wersji analizy wnioskodawca wskazał, że porównanie z warunkami polskimi nie jest możliwe, ze względu na to, że w analizie Huo 2024 leczenie trwało 20 cykli. Zgodnie z aktualizacją analiz dostosowaną do uzgodnionego programu lekowego, obecnie analizy uwzględniają 20 cykli leczenia PEM.

Komentarz analityków Agencji:

Należy zauważyć, że wyniki dla ocenianych populacji dMMR i pMMR znacząco się różnią. Jak wskazano powyżej uwzględnienie łącznej populacji może wpływać na wyniki analizy, co potwierdzają wyniki pochodzące z analizy konwergencji. Należy zauważyć, że dla populacji pMMR wyniki ICUR są znacznie wyższe w porównaniu do wyników w populacji dMMR.

W abstrakcie Francoeur 2024 wskazano na prawdopodobieństwo większej efektywności kosztowej PEM względem DOS (ICER dla DOS dMMR \$241 020/QALY; pMMR \$772 241/QALY).

Walidacja zewnętrzna

Wskazano, iż walidacji zewnętrznej dokonano w ramach walidacji klinicznej ekstrapolowanych krzywych dla PFS, OS i TTD, jednak nie odnaleziono opisu publikacji, względem których dokonano takiej walidacji.

Należy uznać, że nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej ani nie wskazano braku możliwości przeprowadzenia takiej walidacji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wskazał, że przedstawione analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku (20.12.2024 r.). Niemniej przedstawione analizy nie są zgodne z obecną sytuacją na rynku. W Obwieszczeniu MZ z dn. 1.04.2025 r. do programu lekowego B.148. został włączony dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii w zbliżonym wskazaniu (leczenie dorosłych chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w I linii leczenia systemowego, w stadium III-IV FIGO 2009, z potwierdzoną dMMR lub MSI-H). W analizie konwergencji przedstawiono abstrakt konferencyjny Francoeur 2024, w którym przedstawiono analizę efektywności kosztowej PEM+ChT względem ChT i DOS+ChT (wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.3.).

Analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne uwzględniające aktualny program lekowy (stosowanie skojarzenia DOS z ChT, a następnie DOS w monoterapii).

Ponadto, ze względu na trwającą w Agencji ocenę skojarzenia durwalumabu z ChT, a następnie durwalumabu w monoterapii u pacjentów z dMMR lub w skojarzeniu z olaparybem u pacjentów z pMMR w pierwszej linii leczenia w populacji pacjentów dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium,

k którzy kwalifikują się do terapii systemowej, a więc w analogicznej populacji, przedstawiono obliczenia również dla takiego porównania.

Ze względu na różnice w modelach ekonomicznych, uwzględniane dane oraz różny czas trwania leczenia, dokonano szeregu uproszczeń. Przedstawiono jedynie koszty leków, ze względu na to, że jest to czynnik najbardziej wpływający na wysokość kosztów leczenia. We wszystkich 3 przypadkach w pierwszym okresie leczenia (cykle 1-6) przeciwciała są stosowane w skojarzeniu z ChT dwuskładnikową, w takich samych dawkach (zgodnie z zapisami PL B.148), w związku z tym odstąpiono od uwzględniania kosztów ChT. W tabelach poniżej przedstawiono ceny leków, schematy dawkowania oraz oszacowane koszty leczenia 1 pacjenta pełnym schematem leczenia. Należy zauważyć, że czas trwania leczenia (liczba cykli leczenia) jest ograniczona proponowanymi zapisami PL:

- dostarlimab (DOS, Jemperli) – stosowany w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii – łącznie do 26 cykli;
- pembrolizumab (PEM, Keytruda) – stosowany w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii – łącznie do 20 cykli;
- durwalumab (DUR, Imfinzi) – stosowany w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem (OLA, Lynparza) – brak ograniczenia liczbą cykli - do decyzji lekarza, zgodnie z kryteriami wykluczenia z PL.

Ze względu na to, że PL nie określa czasu trwania leczenia durwalumabem przyjęto, że leczenie będzie trwało 20 cykli.

Należy podkreślić,

Tabela 48. Dostępne opakowania oraz ceny analizowanych leków uwzględnione w oszacowaniach własnych

Opakowanie	Cena 1 opakowania		Dodatkowe warunki RSS	Dawka w 1 opakowaniu [mg]
	Bez RSS	Z RSS		
Jemperli, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml				500
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml				100
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml				500
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 2,4 ml				120
Lynparza, tabl. powł., 100 mg, 56 szt.				100
Lynparza, tabl. powł., 150 mg, 56 szt.				150

Tabela 49. Schematy dawkowania poszczególnych substancji czynnych uwzględnione w oszacowaniach własnych

Substancja czynna	Cykle 1-6		Cykle 7+		
	Czas trwania cyklu	Dawka [mg]	Maksymalna liczba cykli	Czas trwania cyklu	Dawka [mg]
Dostarlimab	3 tyg.	500	26	6 tyg.	1000
Pembrolizumab	3 tyg.	200	20	6 tyg.	400
Durwalumab	3 tyg.	1 120	20^	4 tyg.	1 500

Substancja czynna	Cykle 1-6		Cykle 7+		
	Czas trwania cyklu	Dawka [mg]	Maksymalna liczba cykli	Czas trwania cyklu	Dawka [mg]
Olaparyb	nd	nd	20 [^]		600 mg/dobę

[^] założenie analityków Agencji

Tabela 50. Koszt leczenia 1 pacjenta poszczególnymi terapiami (obliczenia własne analityków Agencji)

Substancja czynna	Liczba cykli	Koszt leków dla 1 pacjenta	
		Bez RSS	Z RSS
DOS	26	████████	████████
PEM	20	████████	████████
DUR (populacja dMMR)	20 (+1)*	████████ ████████	████████ ████████
DUR+OLA (populacja pMMR)	20 (+1)*	████████ ████████	████████ ████████

*na potrzeby niniejszych obliczeń przyjęto, że czas trwania stosowania DUR (+/-OLA) to 20 cykli, niemniej zgodnie z PL może on być stosowany od momentu wystąpieniem progresji (brak określonego czasu stosowania w PL). W związku z tym dodatkowo przedstawiono koszt każdego kolejnego cyklu (+1).

Dodatkowo, na potrzeby AWA dla produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab, AWA nr OT.423.1.17.2025), w ramach uzupełnienia dokumentacji wnioskodawca przedstawił dodatkowe zestawienie rocznego kosztu schematów uwzględniający durwalumab, dostarlimab i pembrolizumab. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane cen z obowiązującym RSS dla PEM i DOS.

Tabela 51. Roczne koszty porównywanych immunoterapii – populacja dMMR (oszacowanie własne na podstawie modelu ekonomicznego Imfinzi)

Kategoria kosztów	PEM+ CTH (6 cykli) → PEM w monoterapii	DOS + CTH (6 cykli) → DOS w monoterapii	DUR + CTH (6 cykli) → DUR w monoterapii	Różnica kosztów: PEM vs DOS	Różnica kosztów: PEM vs DUR
Koszty terapii (nabycie + podanie leków), w tym:	████████	████████	████████		
koszt leków z programu, w tym:	████████	████████	████████		
Immunoterapia	████████	████████	████████		
PARPi	█	█	█		
koszt podania leków					

Tabela 52. Roczne koszty porównywanych immunoterapii – populacja pMMR (oszacowanie własne na podstawie modelu ekonomicznego Imfinzi)

Kategoria kosztów	PEM + CTH (6 cykli) → PEM w monoterapii	DUR + CTH (6 cykli) → DUR + OLA	Różnica kosztów: PEM vs DUR+OLA
Koszty terapii (nabycie + podanie leków), w tym:	████████	████████	
koszt leków z programu, w tym:	████████	████████	
Immunoterapia	████████	████████	
PARPi	█	█	
koszt podania leków			

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40-letnim). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów), w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii w miejsce ChT jest [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDACTED], natomiast w wariancie bez RSS 280 440 PLN/QALY. Oszacowana wartość w wariancie z RSS znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, natomiast w wariancie bez RSS powyżej progu opłacalności.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie [REDACTED]. Przyjęcie takiego założenia powoduje wzrost ICUR [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz, w którym przyjęto [REDACTED]. W tym scenariuszu ICUR obniżył się o [REDACTED] w wariancie bez RSS.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są niepewności związane z modelowaniem OS oraz brak podziału na populacje dMMR i pMMR, co może istotnie wpływać na wysokość ICUR. Publikacje przedstawione w analizie konwergencji oraz projekty rekomendacji NICE i CDA wskazują, że uwzględnienie łącznej populacji może wpływać na wyniki analizy. W publikacjach przedstawionych w analizie konwergencji wyniki ICUR dla populacji pMMR są znacznie wyższe w porównaniu do wyników w populacji dMMR.

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 wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było *oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, kwalifikujących się do leczenia układowego.*

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (II połowa 2025, cały 2026 i I połowa 2027 roku).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Keytruda nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu (I linia leczenia raka endometrium). Wszystkie pacjentki stosują chemioterapię (CAR/PAC).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Keytruda w omawianym wskazaniu (w skojarzeniu z CAR/PAC, a następnie w terapii podtrzymującej w monoterapii) ze środków publicznych w ramach zaktualizowanego programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Warianty analizy

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. W odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, uwzględniającą zmianę udziału poszczególnych parametrów.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W pierwszym etapie, oszacowania liczebności populacji docelowej, liczbę patientek ze zdiagnozowanym rakiem endometrium wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących świadczeń zareportowanych po raz pierwszy u patientek z kodem rozpoznania głównego ICD-10 C54 oraz danych KRN z lat 2015-2022. Ekstrapolując dane NFZ oraz KRN uzyskano zapadalność na raka endometrium w I i II roku horyzontu BIA.

Biorąc pod uwagę m.in. istotną różnicę pomiędzy danymi raportowanymi przez NFZ oraz KRN (niedoszacowanie danych KRN) w scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy zapadalność na raka endometrium przyjęto za danymi NFZ powiększonymi o różnicę między danymi NFZ a KRN tj. zapadalność wg danych NFZ powiększona o około 21% i 20%. odpowiednio w I i II roku horyzontu BIA.

W scenariuszu minimalnym liczbę nowych zachorowań na raka endometrium przyjęto za danymi NFZ. W scenariuszu maksymalnym analizy zachorowalność na raka endometrium przyjęto w oparciu o scenariusz podstawowy, powiększony o różnicę między scenariuszem podstawowym a minimalnym w zakresie zapadalności na EC.

W ramach prognozy liczby pacjentek na lata 2023-2026 przyjęto stały przyrost zachorowań (78 nowych zachorowań rocznie), który wyznaczono na podstawie regresji liniowej danych za lata 2017-2019 (nie uwzględniono lat 2020-2022 w celu wykluczenia widocznego efektu pandemii COVID-19). Do liczby chorych raportowanych w roku 2022 dodano oszacowaną liczbę nowych zachorowań uzyskując prognozę na rok 2023.

Następnie wyznaczono liczbę pacjentek w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy, tj. liczbę pacjentek w stadium FIGO III-IV oraz we wcześniejszych stadiach tj. FIGO I-II.

W ramach analizy podstawowej, uwzględniono średni odsetek pacjentek w danym stadium zaawansowania raka endometrium oszacowany na podstawie czterech badań tj. Więckowska 2015, Chmylko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023. Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania określono na poziomie 12,3% i 5,9% odpowiednio dla III i IV stadium zaawansowania wg FIGO.

W kolejnym kroku, biorąc pod uwagę rozbieżności w zakresie odsetków pacjentek z nawrotem w I i II stopniu zaawansowania nowotworu raportowane w danych literaturowych wyznaczono średnią liczbę pacjentek, u których nastąpił nawrót, zarówno w I jak II stopniu zaawansowania nowotworu, ważoną liczebnością populacji w danym stadium choroby w badaniu. Oszacowany odsetek nawrotów wśród pacjentek w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium, wyniósł odpowiednio 7,7% i 18,5%.

Ze względu na brak danych, odsetek pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które nie były wcześniej leczone za pomocą chemioterapii systemowej z powodu raka endometrium, a które w I linii leczenia będą kwalifikować się do chemioterapii wyznaczono na [REDACTED].

Przyjęto również, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do podania chemioterapii charakteryzują się stanem sprawności wg skali ECOG 0-2 (odsetek chorych ze stopniem sprawności wg skali ECOG 0-2 na poziomie 100%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w różnych wariantach analizy (aneks do analiz wnioskodawcy).

Kro k	Parametr	Wariant analizy						Źródło
		Podstawowy		Minimalny		Maksymalny		
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
1.	Liczba nowych zachorowań z powodu EC	11 457	11 464	9 510	9 588	13 404	13 340	Wariant podst.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności (poprzednio scenariusz maksymalny BIA) Wariant min.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) (poprzednio scenariusz podstawowy BIA) Wariant maks.: NFZ 2022, ekstrapolacja danych (założenie stałego wzrostu liczby pacjentów rocznie) + różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności + różnica między scenariuszem podstawowym i minimalnym w zakresie zapadalności (inaczej: 2x różnica między danymi NFZ a KRN dot. zapadalności dodana do scenariusza minimalnego)
Rozkład pacjentek między stopnie zaawansowania FIGO								
2.	% pacjentek w stadium I	56,3%		56,3%		56,3%		przegląd literatury, średnia z 4 badań: Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Stachowicz 2021, Herbst 2023
	Liczba pacjentek	6 450	6 454	5 354	5 398	7 546	7 510	
	% pacjentek w stadium II	24,2%		24,2%		24,2%		
	Liczba pacjentek	2 773	2 774	2 301	2 320	3 244	3 228	
	% pacjentek w stadium III	12,3%		12,3%		12,3%		
	Liczba pacjentek	1 409	1 410	1 170	1 179	1 649	1 641	
	% pacjentek w stadium IV	5,9%		5,9%		5,9%		
	Liczba pacjentek	676	676	561	566	791	787	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Rozkład pacjentek, u których nastąpił nawrót w I i II stopniu zaawansowania								
3.	% w stadium I	7,7%		7,7%		7,7%		przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 7 badań: Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Serkies 2013, Karkia 2024, Bidziński 2007, Jeppsese 2016
	Liczba pacjentek	497	497	412	416	581	578	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
	% w stadium II	18,5%		18,5%		18,5%		przegląd literatury, średnia ważona liczbą populacji z 6 badań: Ozgul 2018, Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Michalak 2020, Karkia 2024, Jeppsese 2016
	Liczba pacjentek	513	513	426	429	600	597	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Kro k	Parametr	Wariant analizy						Źródło
		Podstawowy		Minimalny		Maksymalny		
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
Rozkład pacjentek kwalifikujących się do chemioterapii, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego								
4.	% stadium I z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
	% stadium II z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
	% nowozdiagnozowanego stadium III							
	Liczba pacjentek							
	% stadium III z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
	% nowozdiagnozowanego stadium IV							
	Liczba pacjentek							
	% stadium IV z nawrotem (tj. po leczeniu operacyjnym lub radioterapii)							
	Liczba pacjentek							
5.	Suma pacjentek spełniających wszystkie powyższe warunki							
6.	% pacjentek z ECOG 0-1	100,0%		100,0%		100,0%		założenie konserwatywne
	Liczba pacjentek							

*

Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej opisano w rozdz. 2.1.2.AWB wnioskodawcy oraz odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych.

Udziały w rynku

W analizie założono stopniowe wchodzenie pacjentów do proponowanego programu lekowego. Szacowanie dynamiki osiągania populacji docelowej w kolejnych 2 latach trwania proponowanego programu lekowego oparto o

Podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia:
 - diagnostyka i monitorowanie w PL,
 - monitorowanie leczenia chemioterapią,
 - monitorowanie po progresji,
- koszty w kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- 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 AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.7.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. 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	6 467	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach proponowanego rozszerzenia programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] w I roku oraz o ok. [] w II roku refundacji [].

W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 59,59 mln zł w I roku oraz o ok. 187,93 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
Koszty leków [zł]	PEM + CIS + PAC	[]	[]	[]	[]
	PEM	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe [zł]		[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne [zł]		[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy					
Koszty leków [zł]	PEM + CIS + PAC	[]	[]	[]	[]
	PEM	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe [zł]		[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne [zł]		[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne					
Koszty leków [zł]	PEM + CIS + PAC	[]	[]	[]	[]
	PEM	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe [zł]		[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne		59,59	187,93	[]	[]

*koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty w kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przeżycia bez progresji choroby (obejmuje koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia); koszty opieki terminalnej; Skróty: PEM – pembrolizumab; CIS – cisplatyna; PAC – paklitaksel; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

W scenariuszu minimalnym analizy wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika zostały oszacowane na [] zł i [] zł w wariantcie z RSS oraz 49,46 mln zł i 156,67 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (spadek wydatków względem scenariusza podstawowego o 17% w I i II roku analizy zarówno z, jak i bez RSS).

W scenariuszu maksymalnym wzrost wydatków płatnika oszacowano na poziomie [] zł i [] zł odpowiednio w I i II roku analizy w wariantcie z RSS a w wariantcie bez RSS na 69,72 mln zł w I roku i 219,18 mln zł w II roku refundacji (wzrost wydatków względem scenariusza podstawowego o 17% w I i II roku analizy zarówno z, jak i bez RSS).

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) – scenariusz minimalny i maksymalny

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Scenariusz istniejący				
minimalny	[]	[]	[]	[]
maksymalny	[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy				
minimalny	[]	[]	[]	[]
maksymalny	[]	[]	[]	[]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]	I rok [mln PLN]	II rok [mln PLN]
Koszty inkrementalne				
minimalny	49,46	156,67		
maksymalny	69,72	219,185		

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. 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/?	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane z różnych źródeł, w tym m. in.: [redacted] – dane literaturowe z odnalezionych badań epidemiologicznych polskich i zagranicznych. Należy jednak wskazać, że wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy jest zbliżona do liczby pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wskazanej przez eksperta ankietowanego przez Agencję (315-370).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Należy jednak podkreślić, że założono stopniowe wejście pacjentów do programu w danym roku, dlatego też koszt terapii pacjentów, którzy wejdą do programu w I roku refundacji nie został w pełni uwzględniony w 2-letnim horyzoncie analizy.
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/?	Wnioskodawca zakłada, że 100% pacjentek określonych ocenianym wskazaniem stosuje leczenie schematem CAR/PAC. W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto, stopniowe wchodzenie pacjentów do proponowanego programu lekowego. Szacowanie dynamiki osiągnięcia populacji docelowej w kolejnych 2 latach trwania proponowanego programu lekowego oparto o [redacted] Schemat CAR/PAC stanowi podstawowy schemat chemioterapii wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej. Niemniej w BIA wnioskodawcy nie uwzględniono faktu, iż od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia raka endometrium u pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSIH) potwierdzonej dostępny jest produkt Jemperi,
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Keytruda nie jest obecnie refundowany w ramach I. linii leczenia systemowego (oceniane wskazanie). Natomiast dane NFZ dotyczące zastosowania CAR/PAC (komparator) nie pozwalają na oszacowanie przyszłej sprzedaży leku Keytruda z uwagi m.in. na brak danych NFZ dotyczących poszczególnych linii leczenia, w ramach których stosowano powyższy substancje czynne, a także stopnia zaawansowania raka endometrium u leczonych pacjentów. Ponadto, od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej dostępny jest produkt Jemperli, Niemniej, ze względu na krótki okres refundacji DOS w I linii leczenia raka endometrium brak jest danych NFZ dotyczących poziomu sprzedaży, które można by wykorzystać w ocenie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości zawierającą analizę scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- (...) Ograniczeniem analizy może być pewna rozbieżność danych dotyczących liczby zachorowań na raka endometrium w Polsce. Najnowsze dane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) za 2022 rok wskazały, że liczba zachorowań na raka endometrium w Polsce wyniosła 9239, z kolei dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazały na 5995 nowych pacjentek z rakiem trzonu macicy w tym samym roku. Niedoszacowanie danych KRN względem danych NFZ wyniosło 35,1% za 2022 rok. W raporcie Więckowska 2015, w którym analizie poddano najważniejsze pod kątem występowania nowotwory żeńskich narządów płciowych, w tym raka trzonu macicy ustalono, że baza KRN cechuje się niedoszacowaniem rzędu 14-17%. Dane od 2016 roku, zarówno wskazywane przez NFZ jak i KRN, wskazują na stopniowy wzrost zapadalności na raka trzonu macicy. Obecne zachwianie ogólnej tendencji jest prawdopodobnie konsekwencją zaległości diagnostycznych związanych z pandemią COVID-19.
- Kolejnym ograniczeniem analizy może być niewystarczająca ilość danych epidemiologicznych na niektórych etapach szacowania populacji docelowej. W toku przeglądu badań nie odnaleziono żadnych danych dotyczących polskiej populacji, które pozwoliłyby oszacować odsetek pacjentek z pierwotnie zaawansowanym (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium, które w 1. linii leczenia mogłyby stosować chemioterapię.

- Pewne ograniczenie może stanowić także szeroki zakres odsetków pacjentek z nawrotami w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium tj. odpowiednio od 5,7% do 21,3% oraz od 12,3% do 41,8%, raportowanych w odnalezionych badaniach. Do oszacowania odsetka pacjentek z nawrotami w I i II stadium zaawansowania nowotworu uwzględniono 8 badań (Bidziński 2007, Chmyłko 2010, Gottwald 2010, Serkies 2013, Jeppesen 2016, Ozgul 2018, Michalak 2020, Karkia 2024), w tym 7 z danymi dla I stadium i 6 z danymi dla II stadium. Cztery spośród ośmiu analizowanych publikacji obejmowały badania przeprowadzone na terenie Polski (Bidziński 2007, Chmyłko 2010, Gottwald 2010 i Michalak 2020), z kolei w pozostałych publikacjach raportowano dane z krajów europejskich takich jak: Dania, Turcja czy Wielka Brytania. Ze względu na wskazywane pewne rozbieżności w zakresie odsetków pacjentek z nawrotem w I i II stopniu zaawansowania nowotworu w poszczególnych badaniach zdecydowano o wyznaczeniu średniej dotyczącej odsetka pacjentek, u których nastąpił nawrót, zarówno w I jak II stopniu zaawansowania nowotworu, ważonej liczebnością populacji w danym stadium choroby w badaniu. Liczebność populacji w poszczególnych zakwalifikowanych badaniach wahała się od 81 do 2077 pacjentów. Odsetek nawrotów wśród pacjentek w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium oszacowano odpowiednio na poziomie 7,7% i 18,5%. Skrajne wartości odsetków pacjentek z nawrotami prezentowane w publikacji Michalak 2020, tj. na poziomie 21,3 i 41,8%, przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca uwzględnił stopniowe włączanie populacji do PL. Należy przy tym mieć na uwadze, że wydatki będą rozłożone w czasie i potencjalnie mogą wzrosnąć w latach kolejnych.
- W analizie BIA Wnioskodawcy nie uwzględniono faktu, iż od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia raka endometrium pacjentek z dMMR/MSI-H dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab). Ponadto, obecnie w Agencji oceniany jest durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi), który w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej również będzie dostępny w ramach PL B.148 w populacji częściowo zgodnej z populacją docelową objętą niniejszym wnioskiem. Rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych może spowodować zmiany w zakresie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, co przekładać się będzie na rzeczywiste wydatki NFZ.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

- odsetka pacjentek stosujących się do zaleceń medycznych, w tym systematycznego przyjmowania leków (ang. *treatment compliance*) (scenariusz A) - 100%-owa zgodność w zakresie stosowania leków zgodne z zalecaniami medycznymi dla analizowanych interwencji;
- liczebności populacji docelowej szacowana w oparciu odsetek pacjentek z nawrotem w I i II stadium zaawansowania raka endometrium (scenariusz B) - I stadium: 21,3%; II stadium: 41,8% (Michalak 2020);
- liczebności populacji docelowej szacowana w oparciu odsetek pacjentek w stanie sprawności 0-1 wg ECOG (scenariusz C) – odsetek pacjentek w stanie sprawności 0-1 wg ECOG na poziomie 97,0%.

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy uwzględniających przyjęcie 100% stosowania się do zaleceń lekarza (ang. *treatment compliance*) spowoduje wzrost wydatków budżetowych o ok. 7%, zarówno w I jak i II roku analizy. Uwzględnienie wyższych odsetków nawrotów w I i II stadium raka endometrium (na podstawie publikacji Michalak 2020), spowoduje wzrost wydatków budżetowych o ok. 25% zarówno w I, jak i II roku analizy. Z kolei zmiana założenia w zakresie liczebności populacji dotycząca odsetka pacjentek ze stanem sprawności 0-1 wg ECOG, który przyjęto za danymi z badania klinicznego NRG-GY018, spowoduje spadek wydatków budżetowych o ok. 3%, zarówno w I, jak i II roku analizy.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w odpowiedzi wnioskodawcy na wymagania minimalne.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było *oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, kwalifikujących się do leczenia układowego*.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Keytruda w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach proponowanego rozszerzenia programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] w I roku oraz o ok. [REDACTED] w II roku refundacji [REDACTED].

W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 59,59 mln zł w I roku oraz o ok. 187,93 mln zł w II roku refundacji.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym polskie i zagraniczne dane literaturowe (w przypadku braku danych polskich) oraz wyniki [REDACTED].

Ponadto należy zauważyć, że w analizie BIA wnioskodawcy nie uwzględniono faktu, iż od kwietnia 2025 r. w ramach programu B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia raka endometrium pacjentek z dMMR/MSI-H dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab). Ponadto, obecnie w Agencji oceniany jest durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi), który w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej również będzie dostępny w ramach PL B.148 w populacji częściowo zgodnej z populacją docelową objętą niniejszym wnioskiem. Rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych może spowodować zmiany w zakresie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, co przekładać się będzie na rzeczywiste wydatki NFZ.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

W opinii otrzymanej od prof. Radosława Mądrego, w ramach uwag do proponowanego PL wskazano:

- kryteria kwalifikacji:

- *Histologia – w badaniu z pembrolizumabem nie było chorych z miesakorakiem.*

- *Kwalifikacja chorych w stopniu III z wielkością resztek w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej jest wymogiem badania klinicznego, ale nie codziennej praktyki. Takie cechy spełniają chore, które są w stopniu III a nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Podpunkt 1.2 1) a część pierwsza jest w praktyce martwy.*

- *W przypadku pembrolizumabu od zakończenia chemioterapii musiało minąć co najmniej 12 miesięcy, aby chore mogły być kwalifikowane do badania.*

- kryteria wyłączenia z programu:

Brakuje czasu trwania nieakceptowalnej toksyczności – zapis, że powrót do toksyczności np. G1 powinien wystąpić w określonym czasie porządkowałby leczenie

Uwagi analityków Agencji

- kryteria kwalifikacji:

- zgodnie z zapisami PL do terapii PEM + CHEM mogą być kwalifikowani pacjenci po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (zgodnie z kryteriami PL określonymi dla dostarlimabu). Niemniej zgodnie z kryteriami włączenia badania NRG-GY018, kwalifikowane pacjentki, mogły przejść wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, pod warunkiem, że została zakończona ≥ 12 miesięcy.

- zgodnie z zapisami PL do leczenia PEM po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową mogą być kwalifikowani pacjenci w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej oraz w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej,

W badaniu klinicznym brak kryteriów określających obecności choroby resztkowej lub jej brak.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda we wskazaniu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych pacjentek kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia –
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada –
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.05 przy zastosowaniu słów kluczowych *Keytruda*, *pembrolizumab*, *endometrium cancer*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację G-BA 2025 (Niemcy) dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Odnaleziono również 2 projekty rekomendacji, tj. brytyjskiej agencji NICE (NICE 2025) oraz kanadyjskiej CADTH (CADTH 2025). Zgodnie z decyzją wstępną, NICE nie rekomenduje stosowania pembrolizumabu w tej kombinacji u dorosłych pacjentek z wcześniej nieleczonym pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Natomiast CADTH proponuje rekomendację pozytywną warunkowo.

Niemiecki G-BA uznał, że ze względu na brak badań, które porównywałyby pembrolizumab z terapiami wskazanymi przez G-BA jako technologie opcjonalne (dostarlimab/durwalumab) nie można wykazać dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem.

Agencja CADTH, w uzasadnieniu warunkowo pozytywnej rekomendacji, wskazała na korzystne wyniki w zakresie PFS. Zaznaczono również, iż wstępne dane sugerują również możliwe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, choć dane te nie są jeszcze dojrzałe. Niemniej jednak, brak danych porównawczych z innymi terapiami ogranicza pewność co do przewagi tej terapii. Dodatkowo, przy obecnej cenie, terapia nie jest opłacalna ekonomicznie i wymaga obniżki ceny.

W uzasadnieniu negatywnej rekomendacji NICE podaje, że stosowanie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Przy czym, biorąc pod uwagę krótki okres obserwacji w badaniu, NICE ma wątpliwości co do wpływu terapii PEM + CHEM na całkowity czas przeżycia. Ponadto zidentyfikowano niepewności w przedłożonym modelu ekonomicznym. Komitet uznał, że analizy powinny być przeprowadzane oddzielnie dla podgrup dMMR i pMMR, a nie ogółem dla populacji określonej wnioskowanym wskazaniem, co m.in. wpływa na brak możliwości określenia poziomu efektywności kosztowej ocenianej terapii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA/IQWiQ 2025 Niemcy	PEM w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako podtrzymujące w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	Ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej: - ze względu na brak odpowiednich danych nie można stwierdzić o występowaniu dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia raka endometrium, zarówno w populacji pacjentek z dMMR/MSI-H, jak i z pMMR. W uzasadnieniu wskazano brak badań porównawczych z terapiami uznanymi przez G-BA jako terapie opcjonalne. W badaniu KEYNOTE-868 (RCT, randomizowane badanie kontrolowane), które przedstawił producent, grupą kontrolną stanowiła kombinacja placebo z karboplatiną i paklitaksemem – a nie zalecane przez G-BA terapie (dostarlimab/durwalumab). Z tego względu badanie to nie nadaje się do oceny dodatkowej korzyści. Ze względu na brak odpowiednich danych nie można stwierdzić dodatkowej korzyści ze stosowania pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia raka endometrium, zarówno dla pacjentek z dMMR/MSI-H, jak i z pMMR. Nie można wykazać dodatkowej korzyści stosowania pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksemem w ocenianej populacji ze względu na brak wyników porównania z terapiami wskazanymi przez G-BA jako technologie opcjonalne. Jako właściwe komparatory wskazano: - populacja pacjentek z dMMR lub MSI-H - dostarlimab + karboplatyna + paklitaksel, a następnie monoterapia dostarlimabem. - populacja z pMMR - durwalumab + karboplatyna + paklitaksel, a następnie durwalumab + olaparyb. Agencja wskazuje, że żaden z tych schematów nie został zastosowany w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-868. W związku z powyższym, w ramach wniosków wskazano brak odpowiednich danych dotyczących obu powyższych populacji (dMMR/MSI-H i pMMR). W związku z tym nie ma dowodów na dodatkową korzyść stosowania pembrolizumabu w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Dodatkowa korzyść nie została wykazana.
Projekt rekomendacji		
CADTH 2025 Kanada	PEM w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako podtrzymujące w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	Rekomendacja: warunkowo pozytywna Komitet pERC uznał, że pembrolizumab z karboplatiną i paklitaksemem spełnia niektóre z istotnych potrzeb pacjentek, ponieważ stanowi dodatkową opcję leczenia pierwszego rzutu, która może opóźniać progresję choroby i potencjalnie poprawiać OS w porównaniu z samą chemioterapią. Jednak skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z innymi terapiami alternatywnymi pozostają niepewne. Ponadto, zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, pembrolizumab nie jest opłacalny przy progu akceptowalnej gotowości do zapłaty (50 000 USD/QALY). Konieczna jest obniżka ceny, aby pembrolizumab mógł zostać uznany za opłacalny przy tym progu. <u>Uzasadnienie</u> Jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III (NRG-GY018) wykazało, że stosowanie pembrolizumabu w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie monoterapii pembrolizumabem, w porównaniu z placebo w połączeniu z karboplatiną i paklitaksemem, a następnie monoterapią placebo u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (zarówno z pMMR, jak i dMMR), prowadziło do klinicznie istotnego wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (PFS) po 12 i 24 miesiącach, i może poprawiać całkowite przeżycie (OS) po 18 i 36 miesiącach. Jednak wnioski dotyczące OS są ograniczone, ze względu na brak dojrzałości danych. Zaznaczono również, że wyniki dla całej populacji były analizą post-hoc i nie uwzględniały wielokrotnego testowania statystycznego. Wyniki dla grup pMMR i dMMR były zgodne z wynikami dla całej populacji, jednak efekt był większy w grupie dMMR niż w grupie pMMR. W pierwszej analizie pośredniej (interim analysis 1), HR dla PFS wynosił 0,57 (95% CI: 0,44–0,74; jednostronne $p < 0,001$) dla populacji pMMR i 0,34 (95% CI: 0,22–0,53; jednostronne $p < 0,001$) dla dMMR — oba wyniki przemawiają na korzyść pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksemem. W analizie post-hoc dla całej populacji, HR wynosił 0,49 (95% CI: 0,39–0,62; jednostronne $p < 0,0001$), również na korzyść terapii z pembrolizumabem. W analizie ad-hoc dla dłuższej mediany okresu obserwacji mediana OS nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksemem, a wynosiła 32,2 miesiąca (95% CI: 27,4–42,7) w grupie placebo z karboplatiną i paklitaksemem (HR = 0,74; 95% CI: 0,57–0,97; jednostronne $p=0,0153$). Sponsor przeprowadził MAIC w celu oszacowania korzyści PFS dla pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium typu dMMR, opierając się na systematycznym przeglądzie literatury, który wskazał randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy III RUBY-I jako badanie porównawcze do

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		NRG-GY018. Analiza MAIC nie wykazała istotnej różnicy między pembrolizumabem a dostarlimabem (oba w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem) w odniesieniu do PFS (HR = 1,00; 95% CI: 0,48–2,08) dla pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium typu dMMR. Dla porównania pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem ICER wyniósł 57 344 USD/QALY (powyżej progu akceptowalnej gotowości zapłaty - 50 000 USD/QALY).
NICE 2025 Wielka Brytania	PEM w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	Rekomendacja: negatywna <u>Uzasadnienie:</u> Dowody z badań klinicznych wskazują, że skojarzenie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Mniej pewny jest wpływ ocenianej kombinacji na długość życia pacjentów, ponieważ badanie kliniczne nie trwało jeszcze wystarczająco długo i nadal jest w toku. Ponadto zidentyfikowano niepewności w przedłożonym modelu ekonomicznym. Komitet uznał, że analizy powinny być przeprowadzane oddzielnie dla podgrup dMMR i pMMR, a nie ogółem dla populacji określonej wskazaniem rejestracyjnym. Ponadto zarekomendowano dalsze analizy kluczowych kwestii z uwzględnieniem podziału na podgrupy według statusu MMR, aby lepiej zrozumieć różnice w efektach leczenia. Ze względu na wskazane powyżej niepewności, NICE wskazuje na brak możliwości określenia poziomu efektywności kosztowej dla kombinacji pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany	Bez ograniczeń	
Belgia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Cypr	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Dania	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Grecja	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Holandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Refundowany	Bez ograniczeń	
Łotwa	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany	Bez ograniczeń	
Norwegia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Szwecja	Refundowany	Bez ograniczeń	
Węgry	Nie refundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Nie refundowany	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda we wskazaniu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych pacjentek kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego jest finansowany w czterech krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie przedstawiono poziomu refundacji. We wszystkich czterech krajach finansowanie Keytrudy nie jest ograniczone dodatkowymi warunkami.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.03.2025 r., znak PLR.4500.4396.2024.15.MKO (data wpływu do AOTMiT 05.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126

w ramach programu lekowego „B.148. Leczonych chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Problem zdrowotny

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu (CAR/PAC). Wybór chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny. Zastosowanie chemioterapii jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Jednocześnie, zdaniem analityków Agencji za technologię opcjonalną należy przyjąć również dostarlimab, który od 1 kwietnia 2025 r. jest dostępny w pierwszej linii leczenia w programie lekowym B.148.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją NRG-GY018, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PEM podawanego w schemacie złożonym z CAP/PAC z PLC podawanym z CAR/PLC. Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii zostały opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Eskander 2023 (pierwotna analiza skuteczności, data odcięcia danych dla kohorty dMMR: 16.12.2022 r.; dla kohorty pMMR: 06.12.2022 r.) oraz nieplanowanej analizie opisowej (analiza ad hoc) (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), wykonanej na potrzeby EMA (Eskander 2025, Keytruda EPAR Assessment Report 2024, [redacted]).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji (PFS):

- w kohorcie dMMR przy medianie obserwacji:
 - 12 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001) (Eskander 2023);
 - 19,2 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001) (Keytruda EPAR Assessment Report 2024);
- w kohorcie pMMR przy medianie obserwacji:
 - 7,9 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001) (Eskander 2023);
 - 15,3 mies. wiązała się z IS zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002) (Keytruda EPAR Assessment Report 2024).

W odniesieniu do kluczowego drugorzędownego punktu końcowego tj. oceny przeżycia całkowitego (OS), nie wykazano IS różnic między terapią PEM w skojarzeniu z CAR+PAC w porównaniu do leczenia CAR+PAC w analizowanych kohortach. Przy czym, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup zarówno w czasie analizy pośredniej, jak i analizy ad hoc (niedojrzałość danych).

Jednocześnie wyniki w zakresie PFS 2 wskazują, że mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR wśród pacjentek z grupy PEM nie została osiągnięta a w grupie PLC, mediana PFS2 wyniosła 42,7 mies. (HR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,59; p<0,001). W kohorcie pMMR mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia wyniosła 28,0 mies. w grupie badanej i 19,6 mies. w grupie kontrolnej. Ryzyko

zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia było istotnie statystycznie niższe o 28% w grupie PEM + CTH w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,72; 95%CI: 0,55, 0,94; p=0,008).

W odniesieniu do oceny jakości życia w obu grupach leczonych odnotowano niewielkie pogorszenie wyników. Wykazano IS różnicę na korzyść PEM+CTH względem PLC+CTH w zakresie oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza PROMIS-Fatigue. IS różnicę na korzyść grupy kontrolnej względem PEM+CTH raportowano w odniesieniu do wyników kwestionariusza FACT-En-Tol. Przy czym, ze względu na brak odnalezienia wartości granicznych istotności klinicznej wyników dla powyższych kwestionariuszy (MID, *minimum important difference*), ocena istotności klinicznej pozostaje utrudniona.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Analizę kliniczną oparto na jednym RCT NRG-GY018. Przy czym nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki badania NRG-GY018 pokazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuowany jako terapia podtrzymująca prowadził do IS dłuższego przeżycia wolnego od progresji niż placebo. Przy czym wyniki dla przeżycia całkowitego były niedojrzałe zarówno w pierwszej jak i dodatkowej analizie danych.

Istotnym jest również, iż w badaniu NRG-GY018 po pierwszej analizie pośredniej odślepiono uczestników badania powodując rezygnację z badania znacznej części pacjentek z grupy kontrolnej i rozpoczęcie immunoterapii, coostatecznie może zakłócać wynik raportowane w ramach analizy dodatkowej (ad hoc).

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności dla populacji ogólnej z badania NRG-GY018 w publikacji głównej (Eskander 2023). Należy zauważyć, że w badaniu NRG-GY018 kohorty pMMR i dMMR były oceniane osobno oraz niezależnie od siebie. Natomiast wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej raportowane w AKL stanowią wyniki analizy post hoc udostępnionej przez wnioskodawcę.

Należy również podkreślić, że wnioskodawca nie zrealizował prośby dotyczącej uwzględnienia w analizie dodatkowych komparatorów: durwalumabu i dostarlimabu. Od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSIH) potwierdzonej dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab).

W przeglądzie systematycznych Huang 2024, którego celem było zidentyfikowanie optymalnej terapii składającej się z inhibitorów punktu kontrolnego (ICI) w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. W analizach nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami opartymi na pembrolizumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub durwalumabie w populacji dMMR i pMMR. U pacjentek z rakiem endometrium ze statusem pMMR autorzy zalecają rozważenie stosowania schematów durwalumab+olaparib+chemioterapia lub pembrolizumab+chemioterapia.

W przeglądzie systematycznych Zhu 2024, który dotyczył porównania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, analizowano wyniki OS oraz PFS w populacji ogólnej, a także kohort pMMR/MMS oraz dMMR/MSI-H. W większości porównań, nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami opartymi na pembrolizumabie, a schematami opartymi na dostarlimabie lub durwalumabie w populacji dMMR i pMMR w zakresie OS i PFS, z wyjątkiem oceny PFS w populacji pMMR gdzie odnotowano IS wyższy efekt PEM+CTH w porównaniu DUR+CTH (HR = 1,42 (95%CI: 1,01; 1,99)), przy czym wynik znajdował się blisko granicy IS.

Ponadto, porównanie z dostarlimabem i durwalumabem (porównanie pośrednie metodą meta-analizy sieciowej, NMA) zostało przedstawione przez wnioskodawcę na potrzeby AWA dla produktu leczniczego Imfinzi, durwalumab (AWA nr OT.423.1.17.2025). W ramach porównania PEM + CHEM względem DOS + CHEM oraz DUR + CHEM nie odnotowano IS różnic w zakresie oceny PFS w podgrupach dMMR oraz pMMR.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzana została w populacji „as-treated” tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

W populacji ogólnej (dla mediany czasu obserwacji pMMR: 7,9 mies. i dMMR: 12 mies.) odnotowano IS różnicę między grupą pacjentek leczonych PEM a PLC (na niekorzyść PEM), w zakresie ryzyka wystąpienia: toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 3.-5., zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5.

Ponadto, podczas pierwszej analizy pośredniej odnotowano, że leczenie PEM w porównaniu do PLC wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia:

- W populacji ogółem: małopłytkowości o dowolnym stopniu, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia;
- W kohorcie dMMR: zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia i utraty wagi o dowolnym stopniu nasilenia;
- W kohorcie pMMR: wysypki o dowolnym stopniu nasilenia.

Podczas analizy dodatkowej w populacji ogólnej odnotowano, że leczenie PEM w porównaniu do PLC wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia: zmniejszonej liczby płytek krwi, duszności i wymiotów. W zakresie zdarzeń niepożądanych o dowolnej przyczynie stopnia ≥ 3 , terapia PEM w porównaniu do PLC wiązała się z IS większym ryzykiem wystąpienia:

- ogółem: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. Stopnia, anemii o stopniu nasilenia 3.-5.;
- kohorta dMMR: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia;
- kohorta pMMR: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia, neutropenii o stopniu nasilenia 3.-5

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była IS wyższa w grupie PEM w porównaniu do grupy PLC. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, część z nich była powiązana ze stosowanym leczeniem. Ich ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo.

W pierwotnej analizie skuteczności zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zgłoszono łącznie u 10 (1,3%) pacjentek z badania NRG-GY018. Dla dłuższego czasu obserwacji (analiza ad hoc) odnotowano łącznie 14 (1,8%) zgonów wśród pacjentek biorących udział w badaniu NRG-GY018.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w 1. linii leczenia pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywnym horyzoncie czasowym (40-letnim). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (ze względu na wnioskowaną kategorię refundacyjną wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów), w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM w skojarzeniu z ChT, a następnie w monoterapii w miejsce ChT jest [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie bez RSS 280 440 PLN/QALY. Oszacowana wartość w wariancie z RSS znajduje się [redacted] progu opłacalności, natomiast w wariancie bez RSS powyżej progu opłacalności.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR ma przyjęcie [redacted]. Przyjęcie takiego założenia powoduje wzrost ICUR [redacted] w wariancie bez RSS.

Największy wpływ na spadek wartości ICUR ma scenariusz, w którym przyjęto [redacted]. W tym scenariuszu ICUR obniżył się o [redacted] w wariancie bez RSS.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są niepewności związane z modelowaniem OS oraz brak podziału na populacje dMMR i pMMR, co może istotnie wpływać na wysokość ICUR. Publikacje przedstawione w analizie konwergencji oraz projekty rekomendacji NICE i CDA wskazują, że uwzględnienie łącznej populacji może wpływać na wyniki analizy. W publikacjach przedstawionych w analizie konwergencji wyniki ICUR dla populacji pMMR są znacznie wyższe w porównaniu do wyników w populacji dMMR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Keytruda w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda w ramach proponowanego rozszerzenia programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji [redacted].

W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 59,59 mln zł w I roku oraz o ok. 187,93 mln zł w II roku refundacji.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej. Oszacowania przeprowadzono kompilując dane pochodzące z wielu źródeł, w tym polskie i zagraniczne dane literaturowe (w przypadku braku danych polskich) oraz wyniki

Ponadto należy zauważyć, że w analizie BIA wnioskodawcy nie uwzględniono faktu, iż od kwietnia 2025 r. w ramach program B.148. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w I linii leczenia raka endometrium pacjentek z dMMR/MSI-H dostępny jest produkt Jemperli (dostarlimab). Ponadto, obecnie w Agencji oceniany jest durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi), który w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej również będzie dostępny w ramach PL B.148 w populacji częściowo zgodnej z populacją docelową objętą niniejszym wnioskiem. Rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych może spowodować zmiany w zakresie udziałów poszczególnych terapii stosowanych w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, co przekładać się będzie na rzeczywiste wydatki NFZ.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii otrzymanej od prof. Radosława Mądrego, w ramach uwag do proponowanego PL wskazano:

- kryteria kwalifikacji:

- *Histologia – w badaniu z pembrolizumabem nie było chorych z miesakoriakiem.*

- *Kwalifikacja chorych w stopniu III z wielkością resztek w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej jest wymogiem badania klinicznego, ale nie codziennej praktyki. Taki cechy spełniają chore które są w stopniu III a nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Podpunkt 1.2 1) a część pierwsza jest w praktyce martwy.*

- *W przypadku pembrolizumabu od zakończenia chemioterapii musiało minąć co najmniej 12 miesięcy, aby chore mogły być kwalifikowane do badania.*

- kryteria wyłączenia z programu:

Brakuje czasu trwania nieakceptowalnej toksyczności – zapis, że powrót do toksyczności np. G1 powinien wystąpić w określonym czasie porządkowałby leczenie

W ramach uwag analityków:

- kryteria kwalifikacji:

- zgodnie z zapisami PL do terapii PEM + CHEM mogą być kwalifikowani pacjenci po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (zgodnie z kryteriami PL określonymi dla dostarlimabu). Niemniej zgodnie z kryteriami włączenia badania NRG-GY018, kwalifikowane pacjentki, mogły przejść wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, pod warunkiem, że została zakończona ≥12 miesięcy.

- zgodnie z zapisami PL do leczenia PEM po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową mogą być kwalifikowani pacjenci w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej oraz w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej,

W badaniu klinicznym brak kryteriów określających obecności choroby resztkowej lub jej brak.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację G-BA 2025 (Niemcy) oraz 2 projekty rekomendacji, tj. brytyjskiej agencji NICE (NICE 2025) oraz kanadyjskiej CADTH (CADTH 2025).

Niemiecki G-BA uznał, że ze względu na brak badań, które porównywałyby pembrolizumab z terapiami wskazanymi przez G-BA jako technologie opcjonalne (dostarlimab/durwalumab) nie można wykazać dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksem.

Agencja CADTH, w uzasadnieniu warunkowo pozytywnej rekomendacji, wskazała na korzystne wyniki w zakresie PFS. Zaznaczono również, iż wstępne dane sugerują również możliwe korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, choć dane te nie są jeszcze dojrzałe. Niemniej jednak, brak danych porównawczych z innymi terapiami ogranicza pewność co do przewagi tej terapii. Dodatkowo, przy obecnej cenie, terapia nie jest opłacalna ekonomicznie i wymaga obniżki ceny.

Zgodnie z decyzją wstępną, NICE nie rekomenduje stosowania pembrolizumabu w tej kombinacji u dorosłych pacjentek z wcześniej nieleczonym pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. W uzasadnieniu negatywnej rekomendacji NICE podaje, że stosowanie pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksem wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z samą chemioterapią. Przy czym, biorąc pod

uwagę krótki okres obserwacji w badaniu, NICE ma wątpliwości co do wpływu terapii PEM + CHEM na całkowity czas przeżycia. Ponadto zidentyfikowano niepewności w przedłożonym modelu ekonomicznym. Komitet uznał, że analizy powinny być przeprowadzane oddzielnie dla podgrup dMMR i pMMR, a nie ogółem dla populacji określonej wnioskowanym wskazaniem, co m.in. wpływa na brak możliwości określenia poziomu efektywności kosztowej ocenianej terapii.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. Uwagi do całości analiz: Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoeconomicznych wszystkich zapisów dotyczących pembrolizumabu pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia, dotyczących populacji kwalifikowanej do leczenia jak, czasu leczenia i badań wykonywanych w ramach programu. Ponadto proszę o uwzględnienie komparatorów zgodnych z aktualnie obowiązującym programem lekowym B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Od 1 kwietnia br. w ramach programu B.148 w pierwszej linii leczenia dostępny jest dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii. Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący program B.148 dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem stanowi technologię opcjonalną dla wnioskowanego skojarzenia w populacji pacjentek z zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu. Jednocześnie zwracam się z prośbą o uwzględnienie jako komparatora dodatkowego terapii durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu, która obecnie jest przedmiotem oceny Agencji (BIP 31/2025).	?	Nie uwzględniono dostarlimabu oraz durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jako komparatorów.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Barber 2022	Barber EL, Chen S, Pineda MJ, et al. Clinical and Biological Activity of Chemoimmunotherapy in Advanced Endometrial Adenocarcinoma: A Phase II Trial of the Big Ten Cancer Research Consortium. <i>Cancer Res Commun.</i> 2022 Oct;2(10):1293-1303. doi: 10.1158/2767-9764.crc-22-0147. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36388466; PMCID: PMC9648489.
Bartoletti 2024	Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, et al. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2024 Apr;125:102701. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102701. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38422895.
Eskander 2023	Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
Eskander 2023a	LBA43 Updated response data and analysis of progression free survival by mechanism of mismatch repair loss in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial. Eskander, R.N. et al. <i>Annals of Oncology</i> , Volume 34, S1284
Eskander 2025	Eskander, R.N., Sill, M.W., Beffa, L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. <i>Nat Med</i> (2025). https://doi.org/10.1038/s41591-025-03566-1
Farajimakin 2024	Farajimakin O. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Gynecologic Cancers: A Systematic Review. <i>Cureus.</i> 2024 Jul 29;16(7):e65638. doi: 10.7759/cureus.65638. PMID: 39205726; PMCID: PMC11351005.
Gouveia 2025	Gouveia MC, Bonadio RC, Neto FL, et al. PD-1 or PD-L1 inhibitors in addition to first-line chemotherapy for endometrial cancer: an extracted individual patient data meta-analysis. <i>ecancermedicallscience.</i> 2025;19. https://ecancer-1org-1000037sf23d0.han3.wum.edu.pl/en/journal/article/1884-pd-1-or-pd-l1-inhibitors-in-addition-to-first-line-chemotherapy-for-endometrial-cancer-an-extracted-individual-patient-data-meta-analysis [dostęp: 09.05.2025]
Huang 2024	Huang D, Li S, Bai Y, Wang Y. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Cancer.</i> 2024;24(1).
Keytruda EPAR Assessment Report 2024	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 06.05.2025]
Kim 2024	Kim JH, Han KH, Park EY, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2024 Aug;187:85-91. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.05.006. Epub 2024 May 11. PMID: 38735144.
Kim 2024 b	Kim S, Noh JJ, Kim Y, et al. Psychometric validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial among endometrial cancer patients. <i>Cancer Med.</i> 2024 Mar;13(5):e7096.
Kokori 2024	Kokori E, Olatunji G, Opeyemi AM, Aderinto N. THE EFFICACY AND SAFETY OF PEMBROLIZUMAB AND DOSTARLIMAB IN ADVANCED ENDOMETRIAL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW. <i>International Journal of Gynecological Cancer.</i> 2024;34:A181-A2.
Liang 2024	Liang KW, Chen LJ, Wang Chet al. Impact of programmed cell death protein 1 inhibitor therapy on the survival of patients with advanced or recurrent uterine cancers: a meta-analysis. <i>Front Immunol.</i> 2024 Mar 18;15:1331994. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331994. PMID: 38562939; PMCID: PMC10982406.
Mirza 2024	Mirza MR, Lorusso D, Shen Q, et al. First-line treatments for advanced or recurrent endometrial cancer: Systematic literature review of clinical evidence. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology.</i> 2025;206.
Pan 2024	Pan B, Lai X, Lu J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2024;14.
Ren 2025	Ren J, Wang J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Immunology.</i> 2025;16.
She 2024	She J, Chen Y, Liang C, et al. Evaluating the synergistic impact of PD-1/PD-L1 blockade and platinum-based chemotherapy in modulating the tumor microenvironment for enhanced T cell-mediated immune responses in advanced endometrial cancer: a meta-analysis. <i>European Journal of Gynaecological Oncology.</i> 2024;45(6):5-16

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-BA 2025	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1150/#zweckmaessige-vergleichstherapie [dostęp: 07.05.2025]
CDA	https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-18 [dostęp: 29.05.2025 r.]
IQWiG 2025	https://www.iqwig.de/en/projects/a24-111.html [dostęp: 19.05.2025]
NCCN 2025	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf [dostęp: 07.05.2025]
NCI 2025	https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq [dostęp: 07.05.2025]
NICE 2025	https://www.nice.org.uk/consultations/2905/2/recommendations [dostęp: 19.05.2025]

SMC 2025	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2767/
Pozostałe publikacje	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 16.04.2025 r.)
Francoeur 2024	Francoeura A., et al. Cost-effectiveness analysis of immunotherapy regimens in advanced or recurrent endometrial cancer: An analysis of the NRG-GY018 and RUBY trials; Gynecologic Oncology 190 (2024) S2–S67, doi:10.1016/j.ygyno.2024.07.082