

Analiza Problemu Decyzyjnego

KEYTRUDA (pembrolizumab)

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 (dMMR)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73

Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 2 lutego 2024 r.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Rak endometrium (ICD-10: C54).....	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Obraz kliniczny.....	18
2.4 Rozpoznanie	18
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	23
2.6 Epidemiologia	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ choroby na jakość życia	28
2.8 Leczenie choroby raka endometrium	31
2.8.1 Wytyczne kliniczne	34
2.8.2 Finansowanie leczenia raka endometrium w Polsce	42
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	44
3 Wybór populacji docelowej.....	45
4 Liczebność populacji docelowej	47
5 Opis ocenianej interwencji – KEYTRUDA (pembrolizumab).....	50
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	51
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	65
6 Rekomendacji agencji HTA	67
6.1 Rekomendacje AOTMiT	67
6.2 Rekomendacje zagraniczne	67
7 Dobór komparatorów.....	73
8 Dobór punktów końcowych	76
9 Zakres analiz.....	78
9.1 Analiza kliniczna.....	78
9.2 Analiza ekonomiczna	80
9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	81

10	Załączniki.....	83
10.1	Klasyfikacje raka endometrium	83
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	87
10.3	Opis komparatora – Jemperli (dostarlimab).....	90
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	99
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium	100
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	120
10.6	Wnioskowany program lekowy	123
10.7	Skale i kwestionariusze.....	127
10.7.1	EORTC QLQ-C30.....	127
10.7.2	EuroQol EQ-5D.....	127
10.7.3	RECIST v1.1	128
10.7.4	iRECIST	129
10.7.5	imRECIST	130
10.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	131
	Spis Tabel.....	132
	Spis Wykresów.....	134
	Piśmiennictwo	135

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMIIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASR	Współczynnik standaryzowany wiekiem (z ang. <i>Age-Standardized</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BGCS	<i>British Gynaecological Cancer Society</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Antygen karcynoembrionalny (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CN^{high}	Nowotwory z wysoką zmiennością liczby kopii genów (z ang. <i>Copy Number High</i>) (syn. p53mut/ p53abn)
CN^{low}	Nowotwory z małą zmiennością liczby kopii genów (z ang. <i>Copy Number Low</i>) (syn. NSMP/ p53 non-mut / p53wt)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTH	Chemioterapia
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Deficient Mismatch Repair</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DOSTAR	Dostarlimab
EC	Rak endometrium (z ang. <i>Endometrial Cancer</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EEC	Rak endometroidny (z ang. <i>Endometroid Carcinoma</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMT	Przejście ze stanu nabłonkowego do mezenchymalnego (z ang. <i>Epithelial – Mesenchymal Transition</i>)
ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
HER2/ ERB2	Receptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa erbB-2 (z ang. <i>Receptor Tyrosine-Protein Kinase erbB-2</i>)
ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESP	<i>European Society of Pathology</i>

ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GEICO	<i>Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
ICD-10/ ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effecitivnes Ratio</i>)
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontroli (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne
IQWiG	<i>Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy PacjenteK
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVSI	Naciekanie okołonaczyniowej przestrzeni limfatycznej (z ang. <i>Lymphovascular Space Invasion</i>)
MAIC	Porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Mismatch Repair</i>)
pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (z ang. <i>MMR Proficient</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability-High</i>)
MSS	Mikrosatelitarnie stabilny (z ang. <i>Microsatellite Stable</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowania następnej generacji (z ang. <i>Next-Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie lub ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> lub <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)

OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCC	Chemioterapia z wyboru lekarza (z ang. <i>Physician's Choice of Chemotherapy</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (z ang. <i>Programmed Death Receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 2 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 2</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
POLE	Nowotwory z mutacją w obrębie genu <i>POLE</i> (syn. <i>POLE EDM/ POLE mut</i>)
PR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesteron Receptor</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TMB-H	Wysokie obciążenie mutacyjne nowotworów (z ang. <i>High Tumor Mutational Burden</i>)
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy trzonu macicy, któremu zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany jest kod C54, obejmuje **raka endometrium** zwanego również błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, który jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. W etiologii raka endometrium największe znaczenie ma nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwstawnego działania progestagenów.

Zwykle u pacjentek stwierdza się niespecyficzne objawy, które stają się częstsze i bardziej nasilone w miarę wzrostu i rozprzestrzeniania się

nowotworu. Najczęstszych z objawów obserwowanych w raku endometrium jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, mogą także pojawiać się upławy i ropnie. Wystąpienie takiego nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych zwykle powoduje, że pacjentki zgłaszają się do lekarza a sam rak rozpoznawany we wczesnym stopniu zaawansowania. Rozpoznanie patomorfologiczne jest stawiane na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji, której wynik pozwala również na określenie typu histologicznego i stopnia zróżnicowania raka (*grading*). Wykazano jednak, taki podział raka endometrium, oparty wyłącznie o kryteria histologiczne/*grading* nie pozwala na w pełni wiarygodną ocenę rokowania oraz ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie. Z tego względu zaleca się stosowanie klasyfikacji molekularnej raków trzonu macicy. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) wskazują, że klasyfikację molekularną należy przeprowadzić na etapie rozpoznawania raka endometrium (biopsji), a jeśli to niemożliwe najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym.

Jednym z wyróżnianych typów molekularnych są raki endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów, które charakteryzują się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, z ang. *microsatellite instability*). Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR, z ang. *mismatch repair*) to proces, który odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stabilności genomu poprzez korygowanie błędów zaistniałych przy replikacji i rekombinacji genów, powodujących powstawanie niesparowanych zasad. Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR, z ang. *deficient mismatch repair*) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA

definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI).

Analizowany problem decyzyjny dotyczy leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w 2020 r. odnotowano 5 290 zachorowań oraz 1 811 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54). Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wskazują, że w I półroczu 2022 r. liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 32 753 osób.

We wczesnym stadium rak endometrium na ogół ma dobre rokowanie, z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym. Jednak w przypadku choroby zaawansowanej 5-letnie przeżycie ogólne wynosi tylko odpowiednio 17% i 15% dla stadium IVA i IVB. Rokowanie w przypadku raka endometrium MSI-H/dMMR określa się jako pośrednie na tle innych podtypów molekularnych tego nowotworu, jednak stwierdzenie tych cech może być związane również z predyspozycją genetyczną do wystąpienia innych nowotworów. W przypadku guzów MSI-H odnotowuje się zwiększoną ekspresję receptor PD-1 oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających. Z tego względu status MSI-H/dMMR stanowi biomarker pomocny w identyfikacji pacjentek, u których istnieje wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie immunoterapią.

Oceniana interwencja i wybór populacji docelowej

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. 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 mikrośrodowisku guza.

Produkt leczniczy KEYTRUDA zarejestrowany jest w wielu wskazaniach obejmujących choroby nowotworowe. 29 kwietnia 2022 r. Komisja Europejska rozszerzyła zakres wskazań rejestracyjnych dla leku KEYTRUDA o zastosowanie w monoterapii w leczeniu nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym do leczenia pembrolizumabem kwalifikowane będą pacjentki spełniające wszystkie poniższe kryteria:

1. potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geq IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
2. niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (w przypadku pembrolizumabu)
3. wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
4. zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability high*, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
6. wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii;
7. wiek 18 lat i powyżej;
8. stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
9. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
10. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
11. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;

12. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
13. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
14. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w drugiej linii leczenia systemowego pacjentek z rakiem endometrium MSI-H/ dMMR powszechnie zaleca się zastosowanie monoterapii pembrolizumabem lub dostarlimabem. W warunkach polskich leczenie dostarlimabem jest możliwe w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023) u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq 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 dMMR lub MSI-H. Populacja refundacyjna dla dostarlimabu odpowiada więc populacji docelowej dla pembrolizumabu, a z uwagi na tożsamy pozycjonowanie obu leków jako standardu terapii u chorych z MSI-H/ dMMR należy uznać, że dostarlimab jest właściwym komparatorem dla leku KEYTRUDA.

Ponadto w tej grupie chorych nieco rzadziej rekomenduje się inne ICI w monoterapii –

awelumab lub niwolumab lub skojarzenie pembrolizumab + lenwatinib. Wskazane monoterapie nie są jednak refundowane ze środków publicznych. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez NFZ w trakcie prac AOTMiT nad wnioskiem dla leku Jemperli istniała możliwość finansowania terapii skojarzonej pembrolizumab + lenwatinib w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Należy jednak zauważyć, że technologie finansowane w ramach RDTL dotyczą jedynie indywidualnych pacjentek i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej, za czym przemawia również fakt, że w okresie pierwszego półrocza 2022 r. z możliwości leczenia nią skorzystały jedynie dwie chore na raka endometrium, a w 2021 r. żadna z chorych. Terapii skojarzonej pembrolizumab + lenwatinib lub monoterapii awelumabem lub niwolumabem nie można więc potraktować jako komparatorów dla pembrolizumabu.

Dodatkowo, bez wskazywania na wymóg potwierdzenia MSI-H/ dMMR u pacjentek w drugiej linii leczenia systemowego mogą być zastosowane chemioterapia, bewacyzumab lub hormonoterapia. Rozpatrując chemioterapeutyki refundacją w warunkach polskich objęte są cisplatyna + doksorubicyna; cisplatyna + doksorubicyna + paklitaksel, cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna, paklitaksel. Refundowane jest również skojarzenie karboplatyna + paklitaksel, które wytyczne kliniczne wskazują jako możliwe do zastosowania u chorych, gdy nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania. Refundacją objęte są też rekomendowana wytycznymi klinicznej hormonoterapia (octan megestrolu, medroksyprogesteron, tamoksyfen, fulwestrant). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w AWA opracowanej dla leku Jemperli immunoterapie celowane na MSI-H/dMMR przy dobrej dostępności do leczenia nimi zastępują zarówno chemioterapię jak i hormonoterapię, stosowane w tej grupie chorych przed upowszechnieniem się badań

molekularnych. Polskie wytyczne *PTGO 2023* wskazują, że klasyfikację molekularną należy przeprowadzić na etapie rozpoznawania raka endometrium, a jeśli to niemożliwe najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym. Dodatkowo na upowszechnienie wykonywania tych oznaczeń wpływa wprowadzenie od 1 września 2023 r. możliwość leczenia dostarlimabem w ramach programu lekowego dedykowanego chorym ze zidentyfikowaną obecnością MSI-H/dMMR potwierdzoną z wykorzystaniem zwalidowanego testu. W sytuacji wykrycia MSI-H/dMMR u pacjentek stosowana będzie immunoterapia (obecnie dostarlimabem), a przy braku tych cech molekularnych chemioterapia lub hormonoterapia. W sytuacji wprowadzenia możliwości leczenia refundowanym pembrolizumabem, u chorych z potwierdzonym dodatnim statusem dMMR/MSI-H pojawi się dodatkowa opcja terapeutyczna, będąca alternatywą dla dostarlimabu.

Pozostałe terapie wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej jako opcje drugiej linii leczenia chorych na raka endometrium inhibitory kinazy tyrozynowej czy inhibitor HER2 to terapie dedykowane odpowiednio pacjentkom z fuzją genu *NTRK* oraz z rakiem HER2-dodatnim, nie-refundowane w warunkach polskich.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy

uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geq IIIB) rak endometrium (EC; *endometrial cancer*), niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, guz z obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR; ang. *mismatch repair deficient*) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H; ang. *microsatellite instability-high*); do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące rozpoznania. Pozostałe kryteria: wiek 18 lat i powyżej, wcześniejsze leczenie chemioterapią dwulekową zawierającą platinę, stan sprawności 0-1 według skali ECOG; do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup

spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące wieku, wcześniejszego leczenia i stanu sprawności lub, w których zdecydowana większość chorych (>90%) spełniała te kryteria. W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) zakładano, że leczenie pacjentek z zaawansowanym/nawrotowym z MSI-H/dMMR EC pembrolizumabem w monoterapii było w większości przypadków prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju – badania takie włączano do przeglądu także w przypadku braku szczegółowych informacji dotyczących wszystkich ww. kryteriów włączenia, o ile wspomniane warunki rejestracyjne były do tych kryteriów wystarczająco zbliżone.

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Pembrolizumab (PEMBRO) stosowany w monoterapii, w schematach dawkowania zgodnych z aktualnymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL); do przeglądu włączano również badania oceniające interwencję zdefiniowaną szerzej, jako immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego lub leczenie anty-PD-1/PD-L1 w przypadku dostępności wyników dla podgrup leczonych pembrolizumabem. W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) do przeglądu włączano także publikacje, w których nie podano szczegółowych informacji o dawkowaniu PEMBRO, zakładając, że leczenie było prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Dostarlimab (DOSTAR) stosowany w monoterapii, zgodnie z aktualnymi zapisami ChPL.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS), ocena odpowiedzi na leczenie – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), kontrola choroby/korzyść

kliniczna (DCR/CBR), najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR) (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], choroba stabilna [StD], progresja choroby [PD]), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), długotrwała odpowiedź na leczenie, zmniejszenie rozmiarów guza, jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem, bezpieczeństwo.

- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** Badania kliniczne (dowolnej fazy, w tym: eksperymentalne, pragmatyczne i postmarketinowe) – z randomizacją i grupą kontrolną, nierandomizowane z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej (jednoramienne), pojedyncze ramiona badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję; badania obserwacyjne – z grupą kontrolną i bez grup kontrolnych, pojedyncze kohorty badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania ocenianej interwencji z wybranym komparatorem bezpośrednio (brak badań z odpowiednią grupą kontrolną) lub pośrednio – przez wspólne ramię referencyjne, do przeglądu włączano także opublikowane (a w przypadku braku artykułów pełnotekstowych – również dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub innych) porównania pośrednie przeprowadzone dowolną metodą dopuszczoną w Wytycznych AOTMiT. Włączano badania opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, z możliwością uzupełnienia treści publikacji o dane z innych materiałów – doniesień konferencyjnych, dokumentów rejestracyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki włączonych badań, w języku angielskim lub polskim.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na

podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym

zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego KEYTRUDA w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach

programu lekowego w populacji chorych na raka endometrium.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu KEYTRUDA. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentek lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia raka endometrium. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy,

począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak endometrium (ICD-10: C54)

Nowotwór złośliwy trzonu macicy, któremu zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany jest kod C54 (*ICD-10 2019*), obejmuje **raka endometrium** (EC, z ang. *endometrial cancer*) zwanego również błoną śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, który jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
C54	Nowotwór złośliwy trzonu macicy
C54.0	Dolna część macicy
C54.1	Błona śluzowa macicy
C54.2	Mięśniówka macicy
C54.3	Dno macicy
C54.8	Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy*
C54.9	Trzon macicy, bliżej nieokreślony

* nowotwór, który przekracza (pokrywa) granice dwóch lub więcej podkategorii, i którego punkt wyjścia nie daje się określić.

2.2 Etiologia i patofizjologia

W etiologii raka endometrium największe znaczenie ma nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, długi okres miesiączkowania, leczenie tamoksyfenem oraz zespół Lyncha (w zespole tym ryzyko wynosi 30–60% w ciągu całego życia) (*PTOK 2013*).

2.3 Obraz kliniczny

U pacjentek z rakiem endometrium występują niespecyficzne objawy, które stają się częstsze i bardziej nasilone w miarę wzrostu i rozprzestrzeniania się nowotworu. Najczęstszych z objawów obserwowanych w raku endometrium jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych (*NCI 2020*). Mogą także pojawiać się upławy i ropnie. W chwili rozpoznania u około 50% pacjentek stwierdza się niedokrwistość, wynikającą z nadmiernej utraty krwi. Wynikające z niej objawy mogą obejmować także zmęczenie, osłabienie, bóle głowy, nieregularne bicie serca, zawroty głowy i duszność. Niedokrwistość powoduje również wzrost niedotlenienia guza i niestabilności chromosomów, co prowadzi do wzrostu częstości mutacji i agresywności nowotworu (*Biete 2017, Morice 2016*).

2.4 Rozpoznanie

U większości chorych rak trzonu macicy jest rozpoznawany we wczesnym stopniu zaawansowania z uwagi na częste występowanie krwawienia z dróg rodnych (*PTOK 2013*).

Rozpoznanie patomorfologiczne jest stawiane na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji (*PTOK 2013*). Zalecane jest przeprowadzenie biopsji endometrium (abrazji, biopsji aspiracyjnej, biopsji histeroskopowej – brak preferowanej metody) u kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym, u których grubość endometrium przekracza 3mm, u kobiet z dojrzałą postacią ziarniszczaka leczonych oszczędzająco oraz u kobiet z krwawieniem w trakcie stosowania tamoksyfenu w okresie do 5 lat (*PTGO 2023*).

Wynik histopatologiczny biopsji endometrium powinien określać typ histologiczny a dla raka endometroidnego stopień jego zróżnicowania histopatologicznego wg kategorii *low-grade* (G1/G2) i *high-grade* (G3) (*PTGO 2023*). Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka (*grading*), ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) tj.: rak wysoko

zróżnicowany G1 – <5% utkania części litej; rak średnio zróżnicowany G2 – 6–50% utkania części litej; rak nisko zróżnicowany G3 – >50% utkania części litej (AOTMiT AWA 134/2022).

Ponadto, zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 2020 r. wyróżnia się 10 histologicznych podtypów złośliwych rozrostów nabłonka trzonu macicy (PTGO 2023), które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Histopatologiczny podział raków endometrium (PTGO 2023).

Typ histologiczny	Definicja
Rak endometroidny (ECC, z ang. <i>endometrioid carcinoma</i>)	Gruczolakorak zbudowany z cew gruczołowych imitujących cewy prawidłowej śluzówki trzonu macicy oraz (zależnie od stopnia zróżnicowania histologicznego, G1-G3) z litych pól komórek rakowych. Powstaje na podłożu atypowego rozrostu endometrium, najczęściej u kobiet z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) i hiperestrogenizmem. Komórki raka wykazują ekspresję receptorów steroidowych (ER/PR).
Rak surowiczy (z ang. <i>serous carcinoma</i>)	Rak zbudowany w większości z komórek o atypii dużego stopnia tworzących układy o charakterze brodawek i mikrobrodawek i/lub układy gruczołowe. Rozwija się na bazie polipa endometrialnego lub atroficznego endometrium u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W większości raków surowicznych obserwuje się mutację genu <i>TP53</i> , a w 30% przypadków amplifikację genu <i>ERBB2</i> (HER2). Reakcja na receptory ER i PR wypada zmiennie, najczęściej jest ujemna.
Rak jasnokomórkowy (z ang. <i>clear cell adenocarcinoma</i>)	Raki wykazujące znaczną różnorodność, zarówno w odniesieniu do morfologii komórek (o jasnej lub eozynofilowej cytoplazmie, różnokształtne w tym tzw. komórki hufnalowe) jak i tworzonej struktur (układy brodawkowe ze szklwiejącym rdzeniem, cewkowe, torbielowate i lite). Atypia komórek jest zmienna, ale przynajmniej ogniskowo stwierdza się atypię dużego stopnia. Wszystkie raki jasnokomórkowe zaliczane są do guzów o zróżnicowaniu G3. Reakcja na ER i PR z reguły ujemna.
Rak niezróżnicowany/odróżnicowany (z ang. <i>undifferentiated carcinoma</i>)	Rak niezróżnicowany to złośliwy nowotwór nabłonkowy, który nie wykazuje żadnych cech zróżnicowania w kierunku jakiegokolwiek linii komórkowej. Komórki raka tworzą jedynie lite układy. Brak reakcji na ER/PR. Częste mutacje wielu genów, w tym <i>TP53</i> i <i>POLE</i> , w połowie przypadków cechy niestabilności mikrosatelitarnej. W przypadku raka odróżnicowanego składowej niezróżnicowanej towarzyszy utkanie raka endometrioidnego o różnym stopniu złośliwości (G1-G3) lub raka surowiczego.
Gruczolakorak mieszanokomórkowy (z ang. <i>mixed cell adenocarcinoma</i>)	Rak, którego utkanie zbudowane jest z dwóch lub więcej histologicznych podtypów raka trzonu, przy czym przynajmniej jeden z nich ma postać raka surowiczego lub jasnokomórkowego. Każda ze składowych musi stanowić co najmniej 5% utkania guza.
Gruczolakorak z pozostałości przewodów Wolffa (z ang. <i>mesonephric adenocarcinoma</i>)	Gruczolakorak wywodzący się z pozostałości śródnercza (<i>mesonephrium</i>) czyli przewodów Wolffa. W trzonie macicy stwierdzany wyjątkowo rzadko, nieco częściej w szyjce macicy. Komórki nowotworu nie wykazują reakcji na obecność receptorów steroidowych (ER/PR), natomiast cechują się ekspresją kalretyny oraz antygenów CD10 i GATA3.
Rak płaskonabłonkowy (z ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)	Rak, którego utkanie tworzą wyłącznie atypowe komórki nabłonka płaskiego.
Rak śluzowy, typu jelitowego (z ang. <i>mucinous carcinoma</i>)	Rzadka odmiana histologiczna raka trzonu macicy, nowotwór o wysokim stopniu zróżnicowania z komórek cechujących się zdolnością do produkcji śluzu barwiącego się mucikarminem i wykazujących ekspresję CEA.
Gruczolakorak imitujący raka z przewodów Wolffa (z ang. <i>mesonephric-like adenocarcinoma</i>)	Wyjątkowo rzadka postać raka trzonu macicy (do 2021 r. opisano jedynie 115 przypadków). Jest to rak pod względem histologicznym i immunofenotypowym imitujący gruczolakoraka wywodzącego się z pozostałości śródnercza. Nie wykazuje ekspresji receptorów steroidowych (ER/PR).

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Typ histologiczny	Definicja
Mięsakorak (z ang. <i>carcinosarcoma</i>)	Jest to nowotwór dwufazowy, na którego utkanie składa się rak o wysokim stopniu złośliwości (najczęściej EEC lub rak surowiczy) i komponent mięsakowy. Składowa mięsakowa ma najczęściej postać niezróżnicowanego mięsaka o wysokim stopniu złośliwości, ale może mieć również utkanie heterologiczne). W badaniach molekularnych wykazano, że obie składowe guza prezentują jednakowe aberracje genetyczne. Przyjmuje się, że składowa mezenchymalna wywodzi się z komponenty nabłonkowej i powstaje na drodze EMT (z ang. <i>epithelial-mesenchymal transition</i>) w trakcie progresji guza. Większość przypadków (90%) wykazuje mutacje genu <i>TP53</i> . Przerzuty nowotworu w ok. 90% przypadków mają utkanie raka.

BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass index*); **CEA** – antygen karcynoembrionalny (z ang. *carcinoembryonic antigen*); **EEC** – rak endometroidny (z ang. *endometroid carcinoma*); **EMT** – przejście ze stanu nabłonkowego do mezenchymalnego (z ang. *epithelial-mesenchymal transition*); **ER** – receptor estrogenowy (z ang. *estrogen receptor*); **PR** – receptor progesteronowy (z ang. *progesteron receptor*).

Badania morfologiczno-kliniczne wykazały jednak, że stosowany do tej pory podział raka endometrium oparty o kryteria histologiczne/*grading* nie pozwala na w pełni wiarygodną ocenę rokowania oraz ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie. Z tego względu zaleca się stosowanie klasyfikacji molekularnej raków trzonu macicy (PTGO 2023). W wyniku realizacji projektu TCGA w 2013 roku scharakteryzowano 4 molekularne podtypy raka endometrium różniące się profilem mutacji i rokowaniami:

- nowotwory z mutacją w obrębie genu *POLE* (*POLE-mut*, z ang. *POLE-ultramutated*),
- nowotwory z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, z ang. *microsatellite instability hypermutated*),
- nowotwory o niskiej liczbie kopii/stabilne mikrosatelitarnie (z ang. *copy number low [CNlow] /microsatellite stable [MSS]*) oraz
- nowotwory o wysokiej liczbie kopii/surowiczopodobne (z ang. *copy number high [CNhigh] /serous like*). (Wilczyński 2023).

Spśród opisywanych wyżej mutacje w obrębie genu *POLE* wykrywane są w zaledwie 6-9% przypadków raka endometrium (PTGO 2023), jednak raki zaliczane do podgrupy *POLE-mut/POLE EDM* często cechują się wysokim stopniem złośliwości histologicznej i reprezentują endometrioidny podtyp nowotworu. Najistotniejszą ich cechą kliniczną jest doskonałe rokowanie i długoletnie przeżycie pacjentek pod warunkiem wykrycia wariantu mutacji w obrębie genu *POLE* (patologiczne warianty: p.Pro286Arg, p.Val411Leu, p.Ser297Phe, p.Ala456Pro i p.Ser459Phe) (Wilczyński 2023).

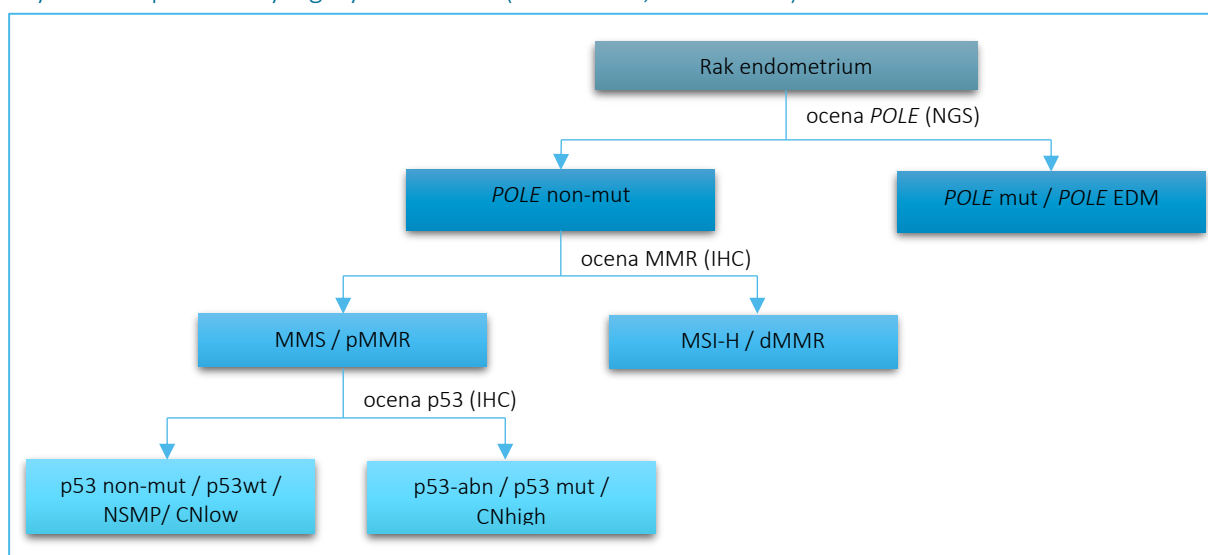
Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR, z ang. *mismatch repair*) to proces, który odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stabilności genomu poprzez korygowanie błędów zaistniałych przy replikacji i rekombinacji genów, powodujących powstawanie niesparowanych zasad. **Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów** (dMMR, z ang. *deficient mismatch repair*) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością

mikrosatelitarną (MSI, z ang. *microsatellite instability*) (Kavun 2023, Lorenzi 2020) i prowadzi do zjawiska hipermutacji (10-100 mut/Mb) (Wilczyński 2023). W badaniach wykrywa się mutacje zarodkowe genów *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* i *MSH6* czy delecję w kodonie genu *EPCAM* (Toboni 2023), mutacje somatyczne („Lynch-like”) lub hipermetylację promotora genu *MLH1* (Manning-Geist 2022).

Kolejna podgrupa z małą zmiennością liczby kopii genów (*CNlow*, z ang. *copy number low*) obejmuje raki endometrium typu *low grade*, w których nie występuje zjawisko MSI. Ostatnią podgrupę według podziału TCGA tworzą raki surowicze z mutacją w obrębie genu *p53* o wysokiej zmienności liczby kopii genów (*CNhigh*, z ang. *copy number high*), obarczone niekorzystnym rokowaniem (Wilczyński 2023).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) wskazują, że klasyfikację molekularną należy przeprowadzić na etapie rozpoznawania raka endometrium (biopsji), a jeśli to niemożliwe najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym. Obligatoryjną klasyfikację wg typu molekularnego zaleca się u każdej pacjentki z rakiem endometrium, u której rozważa się leczenie oszczędzające płodność oraz u chorych obciążonych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego. Zalecaną metodą przeprowadzania klasyfikacji molekularnej wg wytycznych PTGO jest algorytm ProMisE (PTGO 2023), który zakłada analizę molekularną wszystkich raków endometrium i który oparty jest o klasyfikację zaproponowaną przez TCGA (Wilczyński 2023). Uproszczony algorytm ProMisE przedstawiono poniżej.

Wykres 1. Uproszczony algorytm ProMisE (PTGO 2023, Alexa 2021).



IHC – badanie immunohistochemiczne; MMR – naprawa niesparowanych zasad; dMMR – nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych zasad (z ang. *MMR deficient*); pMMR – nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (z ang. *MMR proficient*); NGS – sekwencjonowanie następnej generacji; NSMP – nowotwory niesklasyfikowane pod względem molekularnym; POLE – gen kodujący polimerazę epsilon DNA.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

W pierwszym etapie pod kątem mutacji genu *POLE*. W kolejnym kroku, w razie braku mutacji genu *POLE*, dokonuje się oceny statusu MMR (badanie IHC białek MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Utrata ekspresji przynajmniej jednej z protein MMR pozwala zaklasyfikować raka jako MSI-H/ dMMR. Ostatecznym etapem jest ocena IHC proteiny p53, która pozwala na zaklasyfikowanie raka do grupy p53-abn. W przypadku braku mutacji p53 raka przypisuje się do podgrupy NSMP. Użycie klasyfikatora Pro-MisE wydaje się możliwe do zastosowania w każdej pracowni histopatologicznej, oparte jest głównie na metodach immunohistochemicznych (IHC). Jedynie ocena mutacji genu *POLE* wymaga metod biologii molekularnej – sekwencjonowania następnej generacji (NGS, z ang. *next-generation sequencing*) (PTGO 2023).

Analizowany problem decyzyjny leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

W tabeli poniżej podsumowano molekularną klasyfikację raków endometrium.

Tabela 3. Molekularna klasyfikacja raków endometrium (PTGO 2023).

	<i>POLE</i> EDM	MSI-H/ dMMR	CNhigh	CNlow
Częstość (%)	6-9%	20-30%	12-18%	40-50%
Liczba mutacji/Mb	>100	10-100	<10	<10
Zmienność liczby kopii genów SCNA	bardzo niska	niska	wysoka (znaczna)	niska
Inne cechy molekularne	MSS	MSI	MSS	MSS oraz urata <i>CTNNB1</i> w 30-40% przypadków
5 najczęstszych mutacji (% guzów z mutacją)	<i>POLE</i> (100%), <i>DMD</i> (100%), <i>CSDM</i> (100%), <i>FAT4</i> (100%), <i>PTEN</i> (94%)	<i>PTEN</i> (88%), <i>PIK3CA</i> (54%), <i>PIK3R1</i> (42%), <i>RPL22</i> (37%), <i>ARID1A</i> (37%)	<i>TP53</i> (92%), <i>PIK3A</i> (47%), <i>FBXW7</i> (22%), <i>PPP2R1A</i> (22%), <i>PTEN</i> (10%)	<i>PTEN</i> (77%), <i>PIK3CA</i> (53%), <i>CTNNB1</i> (52%), <i>ARID1A</i> (42%), <i>PIK3R1</i> (33%)
Histologiczny podtyp raka	rak endometrioidny G1-G3	rak endometrioidny G1-G3	rak surowiczny rak endometrioidny G3 mięsakorak	rak endometrioidny G1-G2
Wybrane cechy histologiczne	często wysoki stopień złośliwości i nie w pełni charakterystyczne utkanie histologiczne (włącznie z obecnością nowotworowych komórek olbrzymich), naciekania szerokim frontem, nasilony naciek z limfocytów TILs	często wysoki stopień złośliwości, nasilony naciek z limfocytów TILs, cechy różnicowania śluzowego, naciekanie typu MELF, nasilone LVSI oraz naciek zapalny w otoczeniu guza nowotworowego	może być wysoki stopień złośliwości z rozlaną atypią jądrocytoplastmatyczną, współistnienie utkania litego i gruczołowego, destrukcyjny typ naciekania ściany trzonu, LVSI	najczęściej niski stopień złośliwości, obecne cechy różnicowania płaskonabłonkowego, brak nacieku z limfocytów TILs, dodatnia reakcja na receptory steroidowe (ER/PR), odczyn na białko P53 typu dzikiego

	<i>POLE</i> EDM	MSI-H/ dMMR	CNhigh	CNlow
Towarzyszące cechy kliniczne	młodszy wiek chorych, niskie BMI	może być związany z zespołem Lyncha, wysokie BMI	zaawansowane stadium choroby w chwili rozpoznania, niskie BMI	wysokie BMI

Kolorem jasnoniebieskim wyróżniono podtyp molekularny MSI-H/ dMMR, którego dotyczy analizowany problem decyzyjny.

BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *body mass index*); **CNhigh** – podgrupa z wysoką zmiennością liczby kopii genów (z ang. *copy number high*); **CNlow** – podgrupa z małą zmiennością liczby kopii genów (z ang. *copy number low*); **LVSI** – naciekanie okołonaczyniowej przestrzeni limfatycznej (z ang. *lymphovascular space invasion*); **dMMR** – nowotwory z deficytem naprawy niesparowanych zasad (z ang. *MMR deficient*); **MSI-H** – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (z ang. *microsatellite instability-high*); **POLE EDM** – nowotwory z mutacją w obrębie genu *POLE*.

Inną opcją zalecaną przez PTGO, zamiast wykorzystania opisanego powyżej algorytmu, jest możliwość zastosowania kompleksowego algorytmu z jednoczesną oceną statusu p53, MMR i *POLE* (zarówno IHC, jak i NGS), wraz z dodatkowym badaniem mutacji w zakresie genów *BRCA*, *CTNNB1*, *POLD1* (Wilczyński 2023).

Przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wykonać rezonans magnetyczny z kontrastem, który jest najlepszą metodą oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium. Badanie tomografii komputerowej jest przydatne wyłącznie w ocenie rozsiewu raka endometrium poza miednicę (PTGO 2023). W związku z tym po potwierdzeniu histopatologicznym nowotworu, a przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia raka endometrium należy przeprowadzić kliniczno-radiologiczną ocenę stopnia zaawansowania w oparciu o badanie ginekologiczne, rezonans magnetyczny miednicy oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i klatki piersiowej (PTGO 2023, PTOK 2013). Stopnie zaawansowania raka endometrium określa się według klasyfikacji wg Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) z 2009 r. (zaktualizowaną w 2023 r.), a u nielicznych chorych, które nie są leczone chirurgicznie i jedynie poddawane pierwotnej radioterapii (niezależnie od powodu), obowiązuje klasyfikacja FIGO z 1971 roku (PTOK 2013). Stosowane również bywa klasyfikacja TNM (T – wielkość guza, N – zajęcie węzłów chłonnych, M – odległe przerzuty) opracowana przez *International Union Against Cancer* (UICC) (opis tych klasyfikacji zamieszczono w załączniku 10.1).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

U zdecydowanej większości pacjentek choroba rozpoznawana jest we wczesnym stadium, które związane jest z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym. Jednak w przypadku choroby zaawansowanej 5-letnie przeżycie ogólne wynosi tylko odpowiednio 17% i 15% dla stadium IVA i IVB (Green 2020). Skuteczność schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu II linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium jest niska, ze wskaźnikami odpowiedzi na leczenie wynoszącymi od 7% do 14%, a medianą całkowitego przeżycia nie przekraczającą 12 miesięcy (Dizon 2009, Fracasso 2006, Garcia 2008, Miller 2002, Muggia 2002).

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Rokowanie w przypadku raka endometrium MSI-H/dMMR określa się zwykle jako pośrednie na tle innych podtypów molekularnych tego nowotworu, pomiędzy nowotworami *POLE* mut (rokowanie korzystne) i nowotworami p53abn (rokowanie niekorzystne). Wykazano również, że przeżycie całkowite wśród chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium MSI-H/dMMR otrzymujących w I linii leczenia CTH opartą na związkach platyny jest znamienne krótsze niż pacjentek bez tych cech (Tuninetti 2023). W poniższej tabeli podsumowano klasyfikację grup prognostycznych wg zaleceń ESGO/ESTRO/ESP, łączących klasyfikację patomorfologiczną i diagnostykę molekularną (ESGO/ESTRO/ESP 2021).

Tabela 4. Grupy prognostyczne raka endometrium (ESGO/ESTRO/ESP 2021).

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> FIGO I–II + <i>POLE</i> mut + endometrioidalny i nieendometrioidalny + brak choroby resztkowej FIGO IA + dMMR/NSMP + endometrioidalny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy
Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> FIGO IB dMMR/NSMP endometrioidalny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA dMMR/NSMP endometrioidalny + <i>high-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy FIGO IA p53abn i/lub nieendometrioidalny + brak inwazji miometrium
Pośrednio wysokie	<ul style="list-style-type: none"> FIGO I dMMR/NSMP endometrioidalny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz <i>grading</i>) FIGO IB dMMR/NSMP endometrioidalny + <i>high-grade</i> (bez względu na status LVSI) FIGO II dMMR/NSMP + endometrioidaln
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> FIGO III–IVA dMMR/NSMP endometrioidalny + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA p53abn endometrioidalny i nieendometrioidalny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej FIGO I–IVA dMMR/NSMP + nieendometrioidalny^a + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej
Choroba miejscowo zaawansowana / z przerzutami odległymi	<ul style="list-style-type: none"> FIGO III–IVA + choroba resztkowa + każdy typ molekularny FIGO IVB + każdy typ molekularny

a – dotyczy typu surowiczego, nieodróżnicowanego oraz mięsakoraka; nie obejmuje typu jasnokomórkowego.

LVSI – naciekanie okołonaczyniowej przestrzeni limfatycznej (z ang. *lymphovascular space invasion*); **NSMP** – niespecyficzny profil molekularny (z ang. *non-specific molecular profile*); **POLE mut** – mutacja genu *POLE* kodującego polimerazę epsilon; **p53abn** – mutacja p53 (z ang. *p53 abnormal*).

Chore z nowotworem o mieszanym profilu molekularnym (*double classifiers*), np. *POLE* mut oraz p53abn, są leczone jak chore z *POLE* mut. Chore z rozpoznaniem: FIGO III–IVA *POLE* mut oraz I–IVA **dMMR** /NSMP, typ jasnokomórkowy z inwazją miometrium, nie zostały przydzielone do żadnej z grup ryzyka w klasyfikacji molekularnej ze względu na brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować ryzyko.

Stwierdzenie cech MSI-H/dMMR może być związane również z predyspozycją genetyczną do wystąpienia innych nowotworów (NCCN 1.2024). Dziedziczny rak endometrium MSI-H rozwija się w wyniku mutacji linii zarodkowych, co skutkuje również ryzykiem wystąpienia zespołu Lyncha, a zwiększone ryzyko sporadycznego raka endometrium MSI-H jest spowodowane mutacjami linii somatycznej lub nieprawidłowościami w metylacji (Hashmi 2019). Z tego względu pacjentki z obecnością MSI-H/dMMR wynikającą z mutacji zarodkowych powinny być dodatkowo konsultowane w kierunku zespołu Lyncha (NCCN 1.2024). W przypadku guzów MSI-H odnotowuje się zwiększoną ekspresję receptor PD-1 oraz jego

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających, dlatego status MSI-H/dMMR stanowi biomarker pomocny w identyfikacji pacjentek, u których istnieje wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie immunoterapią (O'Malley 2022).

2.6 Epidemiologia

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono danych epidemiologicznych bezpośrednio odnoszących się do polskiej populacji refundacyjnej dla leku KEYTRUDA wnioskowanej w ramach niniejszych analiz. Poniżej zaprezentowano dane w sposób przybliżony prezentujące epidemiologię w populacji docelowej.

Rak endometrium

Świat i Europa

Na podstawie oszacowań GLOBOCAN liczba nowych przypadków raka endometrium (ICD-C54) w 2020 r. w skali świata wyniosła 417 367 osób, a estymowana liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w tym samym roku wyniosła 97 370 osób. Z kolei w Europie w 2020 r. odnotowano 130 051 przypadków raka endometrium (średni wskaźnik zachorowalności 33,6 na 100 tys. osób) i 130 051 zgonów z jego przyczyny (wskaźnik śmiertelności 7,7 na 100 tysięcy osób) (GLOBOCAN 2020).

Tabela 5. Szacunkowa zapadalność i zachorowalność na raka endometrium na świecie w 2020 r. (GLOBOCAN 2020).

Region	Liczba przypadków (95% CI)	Współczynnik zapadalności/ 100 000 osób		Współczynnik zachorowalności 1-roczej/ 100 000 osób	Liczba zgonów (95% CI)	Współczynnik umieralności / 100 000 osób	
		surowy	ASR			surowy	ASR
Azja	167 310 (164 944,0; 169 710,0)	7,4	6,0	5,6	40 995 (37 398,9; 44 936,9)	1,8	1,4
Europa	130 051 (127 227,0; 132 938,0)	33,6	16,6	29,4	29 963 (28 805,8; 31 166,7)	7,7	2,9
Ameryka Północna	68 402 (67835,0; 68973,8)	36,7	21,1	34,2	12 789 (12 533,1; 13 050,2)	6,9	3,1
Ameryka Łacińska i Karaiby	33 270 (30 968,4; 35 742,7)	10,0	8,2	7,7	8 718 (8 237,0; 9 227,1)	2,6	2,0
Afryka	14 024 (10 920,1; 18 010,2)	2,1	3,5	1,3	4 042 (3 041,1; 5 372,4)	0,60	1,0
Oceania	4 310 (4 103,3; 4 527,2)	20,2	14,0	18,3	863 (769,0; 968,5)	4,0	2,3

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (z ang. *age-standardized*).

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Polska

Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w 2020 r. odnotowano 5 290 zachorowań oraz 1 811 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) (KRN 2023). Analizując dane historyczne widocznym jest, że odnotowuje się wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy. Należy przy tym mieć na uwadze, że w związku z pandemią COVID-19 raportowana liczba zachorowań uległa drastycznej zmianie, co obrazuje poniższy wykres.

Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce w latach 2000-2020 (KRN 2023).

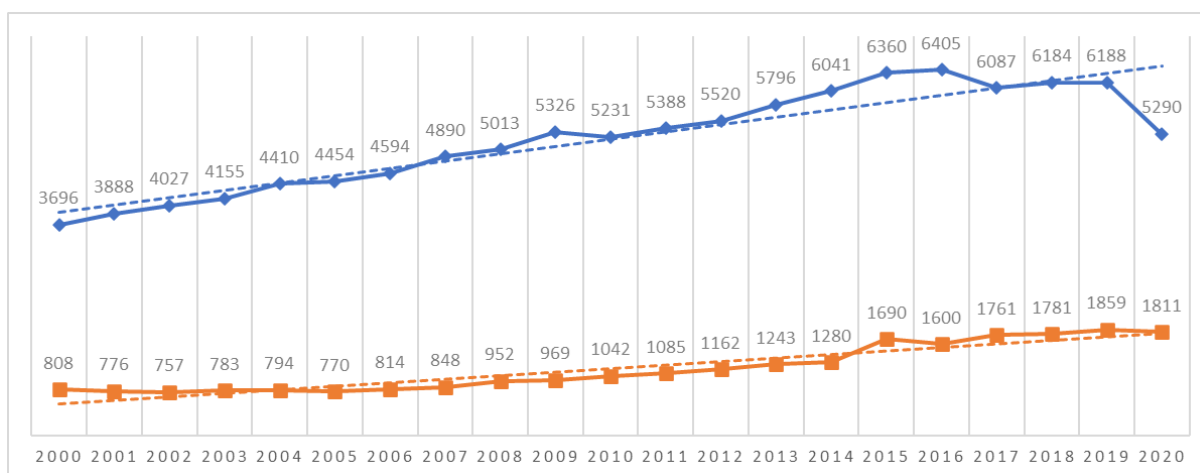


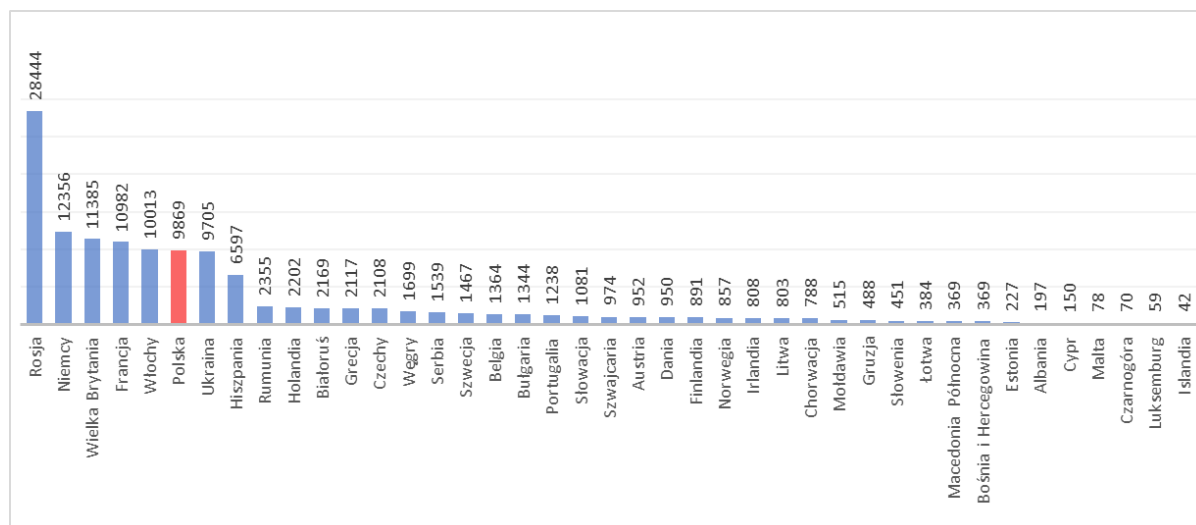
Tabela 6. Zapadalność i zachorowalność na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce 2020 r. (KRN 2023).

Liczba przypadków	Współczynnik zapadalności / 100 000 osób			Liczba zgonów	Współczynnik umieralności / 100 000 osób		
	surowy	ASW	ASE		surowy	ASW	ASE
5 290	26,71	25,31	26,31	1 811	9,15	3,25	8,52

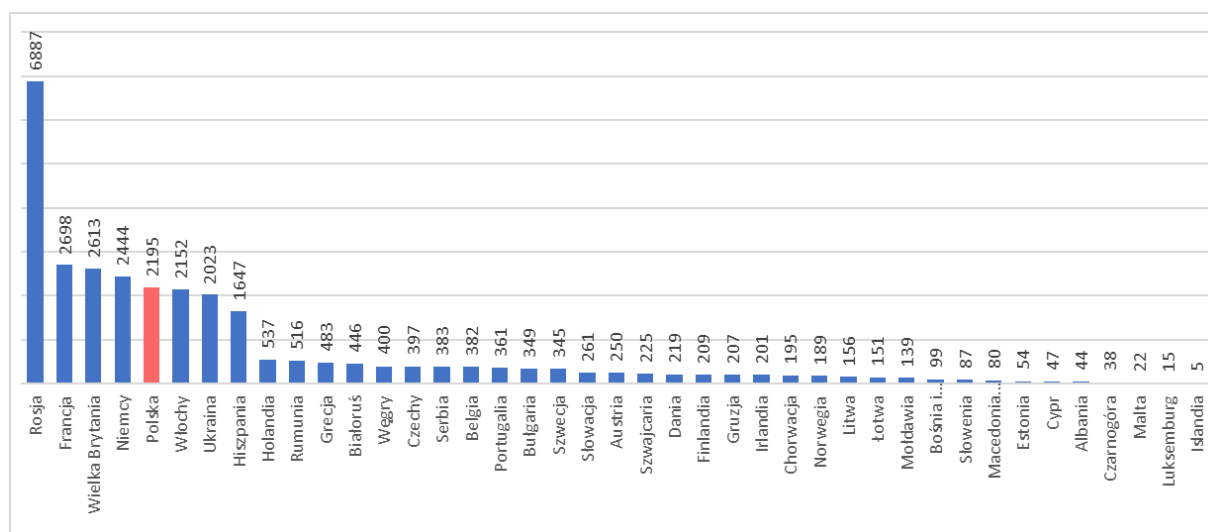
ASE – współczynnik standaryzowany wiekiem populacji Europy (z ang. *European Standard Population 2013*); **ASW** – współczynnik standaryzowany wiekiem populacji świata (z ang. *age-standardized world*).

Na podstawie danych z raportu *Globocan 2020a* estymowana liczba chorych na raka trzonu macicy w 2020 r. w Polsce wynosiła 9 869, co może wskazywać na niedoszacowanie danych w rejestrze KRN (liczba chorych: 6 638 w 2020 r.). Na tle innych państw europejskich Polska znajdowała się na 6 miejscu pod względem liczby zachorowań i na 5 miejscu pod względem liczby zgonów na raka trzonu macicy (*GLOBOCAN 2020*), co zobrazowano na wykresach poniżej.

Wykres 3. Liczba przypadków raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (GLOBOCAN 2020).



Wykres 4. Liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (GLOBOCAN 2020).



Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wskazują, że w I półroczu 2022 r. liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 32 753 osób (AOTMiT AWA 134/2022).

Tabela 7. Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54, wraz z podkodami (AOTMiT AWA 134/2022).

Liczba pacjentek	2018	2019	2020	2021	2022*
Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54	43 556	44 993	41 228	42 595	32 753

* dane za I półrocze.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

MSI-H w raku endometrium

Spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych MSI najczęściej występuje w raku endometrium (Hashmi 2019). Szacuje się, że MSI w raku endometrium wynikający ze sporadycznych mutacji lub wyciszenia epigenetycznego występuje w około 15–20% przypadków, podczas gdy mutacje linii zarodkowej stanowią około 5% nowotworów (Kurnit 2019). Ogółem, około 25-31% pacjentek z rakiem endometrium charakteryzuje się MSI-H/dMMR (O'Malley 2022).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ choroby na jakość życia

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka endometrium stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z zachorowaniem na EC z cechą MSI-H/ dMMR jest trudne ze względu na brak danych literaturowych dotyczących wyłącznie pacjentek z tym podtypem molekularnym. W konsekwencji konieczne jest zastosowanie pewnych uproszczeń np. posłużenie się danymi dla pacjentek z EC ogółem/ z kodem rozpoznania C54 wg ICD-10.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim obciążenie chorobowe tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną rozpoznaniem raka endometrium (kody rozpoznania wg CD-10: C54-C54.3, C54.8-C54.9, Z85.42, Z86.001) wśród kobiet w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY: 193,90 (95% CI: 155,4; 239,8) DALY / 100 tys.,
- współczynnik utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu: 174,7000 (95% CI: 137,9 - 219,5) YLL / 100 tys. (AOTMIT TLI 12/2022).

EC jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10 C54 w 2022 roku wydano 6 950 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 160 723. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2018-2022 na ogół wzrasta każdego roku (ZUS 2023), a wartości odnotowywane w 2020 i 2021 r. mogą być zaniżone z powodu pandemii COVID-19. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2023).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022	160 723	6 950
2021	154 677	6 545
2020	156 996	6 383
2019	165 140	6 778
2018	158 268	6 408

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2022 roku orzeczenia pierwszorazowego lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C54 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 257 kobiet, natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 124 kobiety. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentek z rozpoznaniem raka endometrium zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C54 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	257	-	257	-	124	-	124	-
2021	242	-	241	1	98	-	97	1
2020	303	-	301	2	137	-	136	1
2019	290	-	288	2	103	-	102	1
2018	276	-	276	-	99	-	99	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2022 wydano 120 pierwszorazowych i 217 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2022	120	0	120	0	217	-	217	-
2021	116	-	114	2	219	-	219	-
2020	155	-	153	2	227	-	222	5
2019	140	-	136	4	194	1	192	1
2018	126	-	123	3	219	-	219	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2022	9	-	9	-	43	-	43	-
2021	21	-	20	1	32	-	32	-
2020	24	-	23	1	38	-	35	3
2019	24	-	22	-	35	1	34	-
2018	24	-	23	1	41	-	41	-
całkowita niezdolność do pracy								
2022	80	-	80	-	87	-	87	-
2021	66	-	65	1	83	-	83	-
2020	93	-	92	1	83	-	81	2
2019	77	-	75	2	72	-	71	1
2018	67	-	65	2	69	-	69	-
częściowa niezdolność do pracy								
2022	31	-	31	-	87	-	87	-
2021	29	-	29	-	104	-	104	-
2020	38	-	38	-	106	-	106	-
2019	39	-	39	-	87	-	87	-
2018	35	-	35	-	109	-	109	-

U chorych na raka endometrium odnotowuje się niekorzystny wpływ na jakości życia (HRQoL), wynikający zarówno z samej choroby, jak i standardowo stosowanych metod leczenia. Ogólnie wśród pacjentek z rakiem endometrium wskazuje się, że objawy obniżające jakość życia obejmują ból, zmęczenie, lęk, stres i depresję (Aaronsen 2014). Dodatkowe efekty choroby i leczenia, które mogą obniżyć jakość życia to krwawienia z pochwy, obrzęk limfatyczny, objawy związane z układem moczowym i jelitowym oraz neuropatia obwodowa (Bruner 2007, Ferrandina 2014).

Analizując związek między jakością życia mierzoną za pomocą kwestionariusza FACT-G a stopniem zaawansowania wykazano znamienne różnice w ogólnych wynikach FACT-G dla kobiet w stadium *low-grade* choroby i kobiet w stadium *high-grade*. Również wyniki podskal fizycznej, społecznej, emocjonalnej i funkcjonalnej kwestionariusza FACT-G były niższe u pacjentek *high-grade* w porównaniu do *low-grade*, co wskazuje na związek jakość życia chorych z zaawansowaniem choroby (*Chen 2022, Banning 2023*).

2.8 Leczenie choroby raka endometrium

Początkowe leczenie raka endometrium obejmuje leczenie chirurgiczne, a następnie radioterapię i/lub chemioterapię u pacjentek z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (*Green 2020*).

Stopień FIGO I/II operacyjny

Standardowe leczenie chirurgiczne pacjentek obejmuje całkowite proste wycięcie macicy z jajowodami i jajnikami bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego. Zaleca się wybór chirurgii małoinwazyjnej (całkowitego laparoskopowego lub robotowego wycięcia macicy), tam gdzie jest to możliwe. Jako odstępstwa od standardu traktowane jest postępowanie oszczędzające, które można zastosować u kobiet pragnących zachować płodność i po uzyskaniu całkowitej remisji kliniczno-patologicznej po terapii hormonalnej (HTH) lub nieusuwanie jajników, które można zastosować u kobiet <45 r.ż., przy czym w obu przypadkach wymaga się spełnienia dodatkowych kryteriów. Limfadenektomię należy rozważyć u chorych z pośrednim wysokim lub wysokim ryzykiem przerzutów w niezmiennych radiologicznie węzłach chłonnych (*PTGO 2023*).

W leczeniu uzupełniającym (po leczeniu operacyjnym bez choroby resztkowej R0) metodą z wyboru jest radioterapia, przeprowadzana zależnie od oceny indywidualnego ryzyka nawrotu. Pacjentkom z grup niskiego ryzyka zaleca się wyłączną obserwację, pacjentkom z grup ryzyka pośredniego i wysokiego pośredniego brachyterapię, a w przypadku pacjentek z grup wysokiego ryzyka brachyterapię w połączeniu z teleradioterapią. Nie zaleca się CTH w leczeniu uzupełniającym raka endometrium w stopniu FIGO I/II.

Stopień FIGO I/II nieoperacyjny

U chorych w stopniu FIGO I/II niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego (z uwagi na zły stan ogólny lub niewyrażenie zgony na operację) z istotnymi czynnikami ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych leczeniem z wyboru jest brachyterapia (obejmująca narząd rodny) skojarzona z teleradioterapią (obejmującą narząd rodny i węzły chłonne miednicze). W pozostałych przypadkach stosuje się brachyterapię (*PTGO 2023*).

Stopień FIGO IIIA/IIIB/IIIC/IVA operacyjny zaawansowany miejscowo

W leczeniu pacjentek w stopniu FIGO IIIA zaleca się całkowite proste wycięcie macicy wraz z przydatkami bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego bez systematycznej limfadenektomii. U chorych w stopniu FIGO IIIB/IVA dopuszcza się operacje cytoredukcyjne wyłącznie, gdy stan ogólny pacjentki jest dobry a operator jest zdolny wykonać całkowitą cytoredukcję tj. uzyskać R0 czyli mikroskopowy brak raka w marginesie resekcji. W przypadku gdy choroba wykracza poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy zalecaną metodą jest blokowa resekcja z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego lub radykalna histerektomia. Nie zaleca się wykonania limfadenektomii w tej grupie pacjentek. W leczeniu chorych w stopniu FIGO IIIC zaleca się proste całkowite wycięcie macicy wraz z przydatkami bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego z biopsją podejrzanych węzłów chłonnych lub z selektywną limfadenektomią (*PTGO 2023*).

W leczeniu uzupełniającym pacjentek w stopniu FIGO III (po leczeniu operacyjnym bez choroby resztkowej R0) metodą z wyboru jest radiochemioterapia (R-CTH) w zalecanej sekwencji 2 cykle cisplatyny z teleradioterapią, a następnie 4 cykle skojarzenia karboplatyna + paklitaksel (dopuszcza się odwrócenie kolejności schematu leczenia). W podtypach POLE i dMMR zaleca się wyłącznie teleradioterapią (*PTGO 2023*).

Stopień FIGO IIIA/IIIB/IIIC/IVA nieoperacyjny lub nieresekcyjny zaawansowany miejscowo

U pacjentek z rakiem zaawansowanym miejscowo bez przerzutów odległych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego metodą z wyboru jest teleradioterapią obejmująca narząd rodny oraz zmiany w miednicy stosownie do ich lokalizacji i/lub przerzutowe węzły chłonne okołoaortalne, stosowana w skojarzeniu z brachyterapią (na narząd rodny). W przypadku, gdy leczenie radykalne nie jest możliwe do zrealizowania metodą z wyboru jest leczenie systemowe z/lub bez radioterapii paliatywnej (*PTGO 2023*).

Stopień FIGO IIIA/IIIB/IIIC/IVA – rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym lub choroba przerzutowa – FIGO IVB, nawrót choroby

U chorych z rakiem zoperowanym niedoszczętnie (FIGO III-IVA, R1/R2) lub rakiem rozsiały tzn. w przypadkach z nieresekcyjnymi przerzutami do płuc, wątroby, z rozsiewem wielogniskowym w jamie brzusznej (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby metodą z wyboru jest leczenie systemowe ± radioterapia (*PTGO 2023*). **W przypadku zaawansowanej lub nawrotowej choroby stosuje się terapię**

chemioterapię, hormonoterapię i/lub radioterapię paliatywną, w zależności od histologii, lokalizacji choroby oraz rozległości zmian lub masy guza (Green 2020).

Hormonoterapia stosowana jest u pacjentek z ekspresją ER/PR z rakiem endometroidnym typu *low-grade*. Lekami z wyboru są octan megestrolu, medroksyprogesteron, które mogą być stosowane naprzemiennie z tamoksifenem (PTGO 2023).

Chemioterapia I linii leczenia (w schemacie karboplatyna + paklitaksel) zalecana jest u pacjentek z rakiem endometroidnym typu *high-grade* oraz w rakach nieendometroidnych (surowicznym, jasnokomórkowym, mięsakoraku). W grupie chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym/rozsiałym lub nawrotowym rakiem surowicznym zaleca się dodanie trastuzumabu do schematu CTH karboplatyna + paklitaksel (PTGO 2023).

Ponieważ przez wiele dekad przeżycie ogólne w stadiach zaawansowanych i nawrotowych wciąż pozostawało niskie, pojawienie się nowatorskich terapii celowanych oraz terapii immuno-onkologicznych dla zaawansowanego raka endometrium niesie nadzieję na poprawę wyników leczenia (Green 2020). Historycznie konwencjonalna chemioterapia była stosowana również w przypadku guzów MSI-H/ dMMR, jednakże niedawne badania kliniczne wykazały, że immunoterapia wywołuje silniejszą i bardziej klinicznie korzystną odpowiedź u tych pacjentek (Grant 2023). Z tego względu **chemioterapia II linii leczenia** zalecana jest głównie w nawrocie mięsakoraka, a jej zastosowanie (tj. leczenie paklitakselem lub doksorubicyną) w pozostałych typach histologicznych może mieć miejsce jedynie w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub przy ograniczonym dostępie do immunoterapii (PTGO 2023).

Immunoterapia z wykorzystaniem jako opcji preferowanej inhibitorów PD-1 w monoterapii (pembrolizumabu lub dostarlimabu) lub alternatywnie w skojarzeniu (pembrolizumab + lenwatynib) powinna być zastosowana u pacjentek z MSI-H/ dMMR z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po CTH opartej na platynie doszło do progresji (PTGO 2023). W przypadku zaawansowanych raków endometrium z MSI-H/ dMMR inhibitory PD-1, takie jak dostarlimab i pembrolizumab, wykazały wskaźniki odpowiedzi wynoszące odpowiednio 44% i 57%, podczas gdy inhibitory PD-L1, wykazały niższe wskaźniki odpowiedzi wynoszące np. awelumab 27% (Green 2020).

W tabeli poniżej podsumowano wskazania rejestracyjne immunoterapeutyków dopuszczonych przez EMA do stosowania w leczeniu raka endometrium MSI-H/ dMMR.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Tabela 11. Wskazania rejestracyjne immunoterapeutyków dopuszczonych do stosowania w leczeniu raka endometrium, w tym z MSI-H/ dMMR.

Terapia	Wskazanie rejestracyjne
pembrolizumab	<p>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, <i>microsatellite instability high</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, <i>mismatch repair deficient</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Rak jelita grubego (ang. CRC, <i>colorectal cancer</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> o zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; o nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii (<i>ChPL KEYTRUDA 2023</i>).
dostarlimab	<p>Produkt leczniczy JEMPERLI jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR)/ wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę (<i>ChPL Jemperli 2023</i>).</p>
pembrolizumab + lenwatynib	<p>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 (<i>ChPL KEYTRUDA 2023</i>).</p>

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 29.01.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentek z opornym na leczenie/nawrotowym rakiem endometrium, wydanych przez wiodące europejskie lub północnoamerykańskie towarzystwa/stowarzyszenia medyczne. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego KEYTRUDA wydano w 2022 r., a dla produktu leczniczego Jemperli w 2021 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (*PTGO 2023*);
- *National Comprehensive Cancer Network* z 2023 r. (*NCCN 1.2024*);

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

- *Society for Immunotherapy of Cancer* z 2023 r. (*SITC 2023*);
- *European Society of Medical Oncology* z 2022 r. (*ESMO 2022*);
- *European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology* z 2021 r. (*ESGO/ESTRO/ESP 2021*);
- *Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer* z 2021 r. (*SEOM/GEICO 2022*);
- *British Gynaecological Cancer Society* z 2021 r. (*BGCS 2022*).

Wszystkie opublikowane dokumenty wskazują na zasadność modyfikacji postępowania terapeutycznego zależnie od zidentyfikowanego typu histologicznego i/lub molekularnego podtypu raka endometrium (*PTGO 2023, NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022*).

W I linii leczenia rekomendowane są:

- hormonoterapia: progestageny – octan megestrolu lub medroksyprogesteron (*PTGO 2023; ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021* – u pacjentek z rakiem endometroidnym typu *low-grade*; *SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022* – u pacjentek z rakiem endometroidnym typu *low-grade*, z dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej) stosowane naprzemiennie z tamoksyfenem (*PTGO 2023, SEOM/GEICO 2022*); tamoksyfen lub fulwestrant (*ESMO 2022, SEOM/GEICO 2022*– jako alternatywne postępowanie)
- chemioterapię:
 - skojarzenie karboplatyna + paklitaksel (*PTGO 2023* – dla pacjentek z rakiem endometroidnym typu *high-grade* oraz w rakach nieendometroidnych tj. surowicznym, jasnokórkowym i mięsakoraku; *NCCN 1.2024* – dla pacjentek z mięsakorakiem; *SITC 2023* – standard postępowania dla pacjentek z surowicznym rakiem endometrium HER-dodatnim; *ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022* – jako standard postępowania);
 - skojarzenie karboplatyna + docetaksel (*NCCN 1.2024*),
- chemioterapię w skojarzeniu z trastuzumabem (*PTGO 2023* – dla pacjentek z zaawansowanym/rozszalonym lub nawrotowym rakiem surowicznym HER2-dodatnim; *NCCN 1.2024* – karboplatyna + paklitaksel + trastuzumab dla pacjentek z HER2-dodatnim mięsakorakiem lub rakiem surowicznym; *SITC 2023* – standard postępowania dla pacjentek z surowicznym rakiem endometrium HER-dodatnim)

- chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem – karboplatyna + paklitaksel + pembrolizumab (*NCCN 1.2024* – dla pacjentek z rakiem endometrium z wyjątkiem mięsakoraka)
- chemioterapię w skojarzeniu z dostarlimabem (*NCCN 1.2024* – karboplatyna + paklitaksel + dostarlimab)
- immunoterapię:
 - pembrolizumab w monoterapii lub dostarlimab w monoterapii (*NCCN 1.2024* – dla pacjentek z MSI-H/dMMR po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w tym terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej)
 - skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib (*NCCN 1.2024* – dla pacjentek z pMMR po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w tym terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej)
 - skojarzenie karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (*NCCN 1.2024*)

W II linii leczenia zaleca się:

- chemioterapię:
 - cisplatynę (*NCCN 1.2024*);
 - docetaksel (*NCCN 1.2024*);
 - doksorubicynę (*PTGO 2023, NCCN 1.2024*);
 - doksorubicynę liposomalną (*NCCN 1.2024*);
 - ifosfamid (*NCCN 1.2024*);
 - karboplatynę (*NCCN 1.2024*);
 - kabozatynib (*NCCN 1.2024*);
 - paklitaksel (*PTGO 2023, NCCN 1.2024*);
 - paklitaksel związany albuminami (*NCCN 1.2024*);
 - temsirolimus (*NCCN 1.2024*);
 - topotekan (*NCCN 1.2024*);
 - skojarzenie paklitaksel + doksorubicyna (*ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021*);
 - skojarzenie cisplatyna + doksorubicyna (*NCCN 1.2024*);
 - skojarzenie cisplatyna + doksorubicyna + paklitaksel (*NCCN 1.2024*);
 - skojarzenie ifosfamid + cisplatyna (*NCCN 1.2024*);
 - skojarzenie ifosfamid + paklitaksel (*NCCN 1.2024*);

- ponowną CTH związkami platyny (*ESGO/ESTRO/ESP 2021* – u pacjentek z długim odstępem po leczeniu platyną; *BGCS 2022* – u pacjentek, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu)
- immunoterapię:
 - bewacyzumab (*NCCN 1.2024*);
 - pembrolizumab w monoterapii (*PTGO 2023*, *NCCN 1.2024* – dla pacjentek z MSI-H/dMMR ; *NCCN 1.2024* – w przypadku guzów z wysokim obciążeniem mutacją; *SITC 2023* – jako standard postępowania dla pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu systemowym i które nie są kandydatkami do leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją wyleczenia oraz jako opcja alternatywna dla pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS; *ESMO 2022* – u pacjentek z MSI-H/dMMR po niepowodzeniu CTH związkami platyny; *ESGO/ESTRO/ESP 2021* – u pacjentek z MSI /dMMR; *SEOM/GEICO 2022* – u pacjentek z dMMR; *BGCS 2022* – w przypadku nowotworu z dMMR, *POLE* lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza)
 - dostarlimab w monoterapii (*PTGO 2023*, *NCCN 1.2024* –dla pacjentek z MSI-H/dMMR ; *SITC 2023* –jako standard postępowania dla pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu systemowym i które nie są kandydatkami do leczenia operacyjnego oraz jako opcja alternatywna dla pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS; *ESMO 2022* – u pacjentek z MSI-H/dMMR po niepowodzeniu CTH związkami platyny; *SEOM/GEICO 2022* – u pacjentek z dMMR; *BGCS 2022* – w przypadku nowotworu z dMMR, *POLE* lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza)
 - awelumab (*NCCN 1.2024* –dla pacjentek z MSI-H/dMMR)
 - niwolumab (*NCCN 1.2024* –dla pacjentek z MSI-H/dMMR)
 - skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib (*PTGO 2023* – dla pacjentem z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo [FIGO III-IVA, R2] lub rakiem rozsia-
nym [FIGO IVB] lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie doszło do progresji oraz u pacjentek z pMMR oraz jako opcja alter-
natywna do monoterapii ICI dla pacjentek z MSI-H/dMMR ; *NCCN 1.2024* – opcja z wy-
boru [rekomendacja kategorii 1] dla pacjentek pMMR; *SITC 2023* – standard postępo-
wania dla pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS; *ESMO 2022* – u pacjentek z pMMR po

niepowodzeniu CTH związkami platyny; *ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022* – u pacjentek z pMMR)

- inhibitory kinazy tyrozynowej – larotrektylib lub entrektylib (*NCCN 1.2024* – w przypadku guzów z fuzją genu NTRK)
- inhibitory HER2 – trastuzumab derukstekan (*NCCN 1.2024* – dla pacjentek z rakiem HER2-dodatnim, z IHC 3+ lub 2+)
- hormonoterapię – skojarzenie octan megestrolu + tamoksyfen (*NCCN 1.2024*); skojarzenie ewerolimus + letrozol (*NCCN 1.2024*); octan medroksyprogesteronu stosowany naprzemiennie z tamoksyfenem (*NCCN 1.2024*); octan megestrolu (*NCCN 1.2024*); octan medroksyprogesteronu (*NCCN 1.2024*); tamoksyfen (*NCCN 1.2024*); fulwestrant (*NCCN 1.2024*).

Analizując powyższe widocznym jest, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w drugiej linii leczenia systemowego pacjentek z MSI-H/ dMMR powszechnie zaleca się zastosowanie monoterapii pembrolizumabem lub dostarlimabem (*PTGO 2023, NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022*). Ponadto w tej grupie chorych nieco rzadziej rekomenduje się inne ICI w monoterapii – awelumab (*NCCN 1.2024*) lub niwolumab (*NCCN 1.2024* lub skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib (*PTGO 2023*). Dodatkowo, bez wskazywania na wymóg potwierdzenia MSI-H/ dMMR u pacjentek w drugiej linii leczenia systemowego mogą być zastosowane chemioterapia, bewacyzumab lub hormonoterapia.

Poniżej zamieszczono podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych. W nawiasach kwadratowych przedstawiono stosowaną w dokumentach źródłowych klasyfikację dowodów naukowych i/lub rekomendacji. W załączniku 10.2 zamieszczono szczegółowe informacje o konflikcie interesów, źródłach finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, 2023 (<i>PTGO 2023</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne wskazują, że molekularne podtypy raka endometrium (<i>POLE</i>, dMMR/MSI-H, TP53-mutated (abn) i TP53wt-NSMP), różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą [siła dowodu IVA] wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego [siła dowodu IVD, V, VI]. <p>Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (zoperowane niedoszczętnie FIGO III-IVA), choroba przerzutowa (uwaga: M1-FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w pozaregionalnym węźle chłonny), nawrót choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (±radioterapia) [siła dowodu IIIA, IIIA, IIA, IID, IIA IID i IID, kategoria zalecenia 1]. • Rodzaj terapii należy dobrać indywidualnie uwzględniając typ histologiczny, status receptorowy i/lub profil molekularny.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne wskazują następujące warianty leczenia systemowego: <ol style="list-style-type: none"> a) Hormonoterapia: progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron), które można stosować naprzemiennie z tamoksyfenem (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>low-grade</i>) b) Chemioterapia I linia leczenia: karboplatyna + paklitaksel (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>high-grade</i> oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jajnikomórkowy, mięsakorak). c) Trastuzumab z chemioterapią w raku surowiczym (u pacjentek z zaawansowanym/rozsianym lub nawrotowym rakiem surowiczym HER2-dodatnim) d) Chemioterapia w drugiej linii leczenia: immunoterapia (pembrolizumab plus lenwatinib); chemioterapia wyłącznie w nawrocie mięsakoraka. W pozostałych typach histologicznych stosowanie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii e) Immunoterapia: w całej populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie skojarzenia inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów (lenwatinib) było korzystniejsze od chemioterapii. U chorych z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsianym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia [siła dowodu IIA, IIC i IID, kategoria zalecenia 1]. <u>Pacientki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub skojarzeniem inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem</u> (kategoria zalecenia 1). Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii skojarzonej pembrolizumab + lenwatinib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych [opinia ekspertów – siła dowodu V, kategoria zalecenia 2B]. W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad- pMMR, leczeniem z wyboru jest skojarzenie inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem [siła dowodu IIA, kategoria zalecenia 1].
<p>National Comprehensive Cancer Network, 2023 (NCCN 1.2024)</p>	<p>Terapia systemowa (wznowa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pierwsza linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ schematy preferowane: karboplatyna/paklitaksel [2A; 1 dla mięsakoraka], karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (z wyjątkiem mięsakoraka) [1], karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab [1]; karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (wznowa HER2-dodatniego raka surowiczego) [2A], karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab przy HER2-dodatnim mięsakoraku [2A] ○ pozostałe rekomendowane schematy: karboplatyna/docetaksel [2A], karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab [2A] ○ w określonych okolicznościach (terapia wybierana w oparciu o oznaczenie biomarkerów, leczenie po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w tym terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej): lenwatinib/pembrolizumab [1] w przypadku guzów z pMMR I lub pembrolizumab [2A] lub dostarlimab [2A] w przypadku MSI-H/dMMR • <u>druga lub kolejna linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ inne rekomendowane schematy: cisplatyna/doksorubicyna [2A]; cisplatyna/doksorubicyna/paklitaksel [2A]; cisplatyna [2A]; karboplatyna [2A]; doksorubicyna [2A]; doksorubicyna liposomalna [2A]; paklitaksel [2A], paklitaksel związany z albuminami [2A]; topotekan [2A]; bewacyzumabu [2A]; temsirolimus [2A]; kabozatynib [2A]; docetaksel [2B]; ifosfamid (mięsakorak) [2A]; ifosfamid/paklitaksel (mięsakorak) [2A]; cisplatyna/ifosfamid (mięsakorak) [2A] ○ w określonych okolicznościach (terapia wybierana w oparciu o oznaczenie biomarkerów): lenwatinib/pembrolizumab [1] przypadku pMMR; pembrolizumab [2A] w przypadku guzów z wysokim obciążeniem mutacją lub MSI-H/dMMR; dostarlimab w przypadku guzów MSI-H/dMMR [2A]; awelumab lub niwolumab w przypadku MSI-H/dMMR [2A]; larotrektyinib lub entrektyinib w przypadku guzów z fuzją genu NTRK [2A]; trastuzumab derukstekan (rak HER2-dodatni, IHC 3+ lub 2+) [2A]

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p>Society for Immunotherapy of Cancer, 2023 (SITC 2023)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>hormonoterapia nawracającego lub przerzutowego raka endometrium:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane: octan megestrolu/tamoksyfen (naprzemiennie) lub ewerolimus/letrozol [2A] ○ inne rekomendowane: octan medroksyprogesteronu/tamoksyfen (naprzemiennie) [2A]; progestageny (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu) [2A]; inhibitory aromatazy [2A]; tamoksyfen [2A]; fulwestrant [2A] <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardem postępowania w leczeniu pierwszej linii w przypadku nawrotowego lub przerzutowego rak endometrium w momencie publikacji wytycznych było zastosowanie skojarzenia karboplatyny i paklitaksel z lub bez trastuzumabu (w przypadku surowiczego raka endometrium HER-dodatniego) był standardem opieki w momencie publikacji wytycznych [poziom dowodów:2]. Dla ICIs anty-PD-1 stosowanych w połączeniu z karboplatyną i paklitaksem wykazano istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu nieleczzonego wcześniej raka endometrium w stadium III lub IV lub w leczeniu pierwszej wznowy (po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej). Odnotowana korzyść kliniczna była niezależna od statusu MMR [poziom dowodów: 2], jednakże powyższe skojarzenie nie było zatwierdzone do stosowania przez FDA w momencie publikacji wytycznych <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu II linii pacjentek z pMMR/MSS zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium zaleca się zastosowanie skojarzenia pembrolizumab + lenwatynib. W leczeniu II linii pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS rakiem endometrium [poziom dowodów: 2] skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib jest standardem postępowania [poziom dowodów: 2], jednak opcją postępowania jest również zastosowanie anty-PD-1 w monoterapii [poziom dowodów: 3] • <u>W leczeniu pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu systemowym i którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją wyleczenia zaleca się monoterapię pembrolizumabem</u> [poziom dowodów: 3]. <u>W leczeniu pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu opartym na związkach platyny i którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją wyleczenia zaleca się monoterapię dostarlimabem</u> [poziom dowodów: 3]
<p>European Society of Medical Oncology, 2022 (ESMO 2022)</p>	<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem pierwszego rzutu jest chemioterapia karboplatyną + paklitaksel co 21 dni przez 6 cykli [I, A] • Hormonoterapię można uznać za pierwszą linię leczenia systemowego pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>low-grade</i> [III, A] • Zaleca się hormonoterapię progestagenami (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) [II, A] • Inne opcje hormonoterapii obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant [III, C] <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak standardu opieki w przypadku chemioterapii drugiej linii. Doksorubicyna i cotygodniowy paklitaksel są uważane za najbardziej aktywne terapie aktywne [IV, C] • <u>Po podaniu platyny w przypadku niepowodzenia leczenia u pacjentek z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICI</u> (blokadę punktów kontrolnych układu odpornościowego) [III, B] • Dostarlimab został ostatnio zatwierdzony zarówno przez EMA i FDA dla tego wskazania [III, B] • Pembrolizumab jest zatwierdzony przez FDA do leczenia guzów litych z <u>wysokim obciążeniem mutacją</u>, które uległy progresji po wcześniejszej terapii [III, B] • Pembrolizumab + lenwatynib zostały zatwierdzone przez EMA u pacjentek, u których nie powiodło się poprzednie leczenie oparte na platynie i którzy nie są kandydatami do zabiegu leczniczego lub radioterapii. Zatwierdzenie przez FDA dotyczy pacjentek z rakiem endometrium, u których występują nowotwory nie dMMR/MSIH [I, A]

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p><i>European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology, 2021 (ESGO/ESTRO/ESP 2021)</i></p>	<p>Leczenie systemowe w przypadku nawrotu choroby</p> <p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonalna jest preferowaną terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentek z nowotworami o niskim stopniu złośliwości (<i>low-grade</i>) bez szybko postępującej choroby. [II, A] • Zaleca się stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) [III, A] • Alternatywne możliwości terapii hormonalnej obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant [III, C] • Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel co 21 dni przez sześć cykli [I, A] <p>Druga linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego drugie linii. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel [IV, C] • U pacjentek z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny [IV, C] • <u>Immunoterapia oparta na przeciwciałach anty-PD1 z użyciem pembrolizumabu może być rozważona w leczeniu drugiego rzutu raków MSI/dMMR. Skojarzenie pembrolizumabu i lenwatynibu można rozważyć w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitaranie</u> [III, B] • Udział w badaniu klinicznym należy zaoferować wszystkim pacjentom z chorobą nawrotową [V, B]
<p><i>Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer, 2021 (SEOM/GEICO 2022)</i></p>	<p>Leczenie choroby przerzutowej lub nawracającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek z chorobą nawracającą nieoperacyjną lub przerzutową chemioterapia i hormonoterapia są opcjami terapeutycznymi. Zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych [V, B] <p>Hormonoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonalna może być odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla pacjentek z rakiem o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej [II, A] • Leczeniem z wyboru są progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu) lub progestageny naprzemiennie z tamoksyfenem [III, A]. • W przypadku bardziej agresywnych chorób leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium to skojarzenie karboplatyny z paklitakselem [I, A]. • U pacjentek z późnym nawrotem choroby (tj. ponad 6 miesięcy po ostatniej platynie), korzystna może być ponowna chemioterapia [V, C]. <p>Immunoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skojarzenie pembrolizumabu i lenwatynibu powinno być brane pod uwagę w leczeniu drugiego rzutu raka endometrium [I, A], szczególnie w przypadku guzów wykazujących dobrą odporność na MMR, podczas gdy dostarlimab lub pembrolizumab <u>można również rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w przypadku dMMR</u> [II, B].
<p><i>British Gynaecological Cancer Society, 2021 (BGCS 2022)</i></p>	<p>Choroba nawrotowa z przerzutami</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek z wieloogniskowymi nawrotami w obrębie otrzewnej i/lub jamy brzusznej należy rozważyć paliatywne leczenie systemowe, a najlepiej skierować ich do zespołu opieki paliatywnej w celu uzyskania pomocy w opanowaniu objawów wraz z aktywnym leczeniem. <p>Systemowa terapia przeciwnowotworowa pierwszej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią, u których doszło do nawrotu choroby ogólnoustrojowej, lub u których nastąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od otrzymania chemioterapii adjuwantowej, powinni rozważyć chemioterapię karboplatyną i paklitakselem [A] <p>Terapia drugiej linii i inne opcje leczenia systemowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny [C]

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentek, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe [D] Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1, w przypadku nowotworu z dMMR, POLE lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza [B] <p>Hormonoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia hormonalna może być leczeniem pierwszego rzutu u osób z chorobą o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym. Wybrane przypadki z długim okresem wolnym od choroby, dobrze zróżnicowanymi guzami, przerzutami tylko do płuc i wysoką ekspresją receptora progesteronowego w guzie mogą być kandydatami do pierwotnej terapii hormonalnej [C]

dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. *deficient mismatch repair*); **FIGO** – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; **HER2** – receptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa erbB-2 (z ang. *receptor tyrosine-protein kinase erbB-2*); **ICIs** – inhibitory immunologicznych punktów kontroli (z ang. *immune checkpoint inhibitors*); **MMR** – naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. *mismatch repair*); **pMMR** – nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (z ang. *MMR Proficient*); **MSI** – niestabilność mikrosatelitarna (z ang. *microsatellite instability*); **MSI-H** – wysoka niestabilność mikrosatelitarną (z ang. *microsatellite instability-high*); **MSS** – mikrosatelitarnie stabilny (z ang. *microsatellite stable*); **PD-1** – receptor śmierci programowanej 1 (z ang. *programmed death receptor-1*); **PFS** – przeżycie wolne od progresji (z ang. *progression free survival*); **POLE** – mutacja genu *POLE* kodującego polimerazę epsilon; **TMB-H** – wysokie obciążenie mutacyjne nowotworów (z ang. *high tumor mutational burden*).

2.8.2 Finansowanie leczenia raka endometrium w Polsce

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na (MZ 11/12/2023), 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, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksyfen, 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 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: gosereлина, medroksyprogesteron (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji), octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe), tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe).

Ponadto w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023) finansowaniem objęty jest dostarlimab. Lek ten udostępniany jest pacjentkom:

- z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq 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.

W gronie osób, którym przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne są również osoby, które ukończyły 65. rok życia – informacje o lekach refundowanych na opisanych zasadach zamieszczone są w wykazie D2 - Leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia. Zgodnie z wykazem D2 finansowaniem objęta jest goserelina, medroksyprogesteron, octan megestrolu, tamoksyfen.

W rozdziale 10.4 przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania poszczególnych substancji, natomiast szczegółowy opis programu lekowego zamieszczono w rozdziale 10.5 w załączniku.

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

W przypadku zaawansowanych stadiów raka endometrium lub jego nawrotu opcje terapii są znacznie ograniczone, co prowadzi do braku skutecznych możliwości leczenia pacjentek. Przed upowszechnieniem immunoterapii pacjentki były pozbawione szans na kontynuację skutecznego leczenia, a jedyną dostępną opcją pozostawało podjęcie kolejnej próby chemioterapii, która często miała charakter paliatywny. W nielicznych przypadkach rozważało się zastosowanie hormonoterapii, a u niektórych pacjentek nie podejmowało się nawet próby leczenia (*PTOK 2013, PTGO 2017*).

Skuteczność wymienionych schematów terapeutycznych dla nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium w warunkach drugiej linii jest niska, ze wskaźnikami odpowiedzi na leczenie wynoszącymi od 7% do 14%, a medianą całkowitego przeżycia nie przekraczającą 12 miesięcy (*Dizon 2009, Fracasso 2006, Garcia 2008, Miller 2002, Muggia 2002*). Głównym oczekiwaniem pacjentek jest umożliwienie dostępu do leczenia wydłużającego czas przeżycia oraz poprawiającego jego jakość (*AOTMiT AWA 134/2022*). Istnieje więc istotna niezaspokojona potrzeba kliniczna zapewnienia tej grupie pacjentek dostępu do skutecznych form terapii, jaką jest leczenie celowane. Szansą na leczenie dla chorych z cechą MSI-H/dMMR są zwłaszcza immunoterapie, gdyż u tych chorych odnotowuje się jednocześnie zwiększoną ekspresję receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających.

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia więc 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 mikrośrodowisku guza.

Wysoka wartość kliniczna terapii pembrolizumabem została wykazana w badaniu *KEYNOTE-158*, gdzie u pacjentek z rakiem endometrium MSI-H lub dMMR uzyskano wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym wskaźnika odpowiedzi całkowitej i częściowej. Korzyść kliniczna z zastosowania pembrolizumabu została również dostrzeżona przez polskich (*PTGO 2023*) i zagranicznych (*NCCN 1.2024, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022*) ekspertów klinicznych, którzy w najnowszych rekomendacjach wymieniają lek jako opcję zalecaną w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, ze statusem MSI-H/ dMMR. Objęcie refundacją leku KEYTRUDA dla

pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z cechą MSI-H/ dMMR znacząco poszerzyłyby możliwości zastosowania skutecznego i bezpiecznego leczenia ukierunkowanego dedykowanego tej grupie chorych.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (*ChPL KEYTRUDA 2023*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym do leczenia pembrolizumabem kwalifikowane będą pacjentki spełniające wszystkie poniższe kryteria:

1. potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geq IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
2. niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (w przypadku pembrolizumabu)
3. wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
4. zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instabilityhigh*, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
5. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
6. wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii;
7. wiek 18 lat i powyżej;
8. stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
9. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
10. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;

11. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
12. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
13. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
14. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

4 Liczebność populacji docelowej

Prognozowana na podstawie rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba nowych zachorowań na raka trzonu macicy w 2025 r. i w 2026 r. w Polsce wynosi 7 482 oraz 7 631. Według danych z raportu *Globocan 2020a* estymowana liczba chorych na raka trzonu macicy w 2020 r. wynosiła 9 869, co może wskazywać na niedoszacowanie danych w rejestrze KRN (liczba chorych: 6 738 w 2020 r.). W związku z tym dokonano korekty prognozowanej liczby rozpoznań chorych na raka trzonu macicy o dane z *Globocan 2020a* ($9\,869/6\,738=1,46$), otrzymując prognozowaną liczbę rozpoznań raka trzonu macicy odpowiednio na 10 959 oraz 11 177 w latach 2025 i 2026.

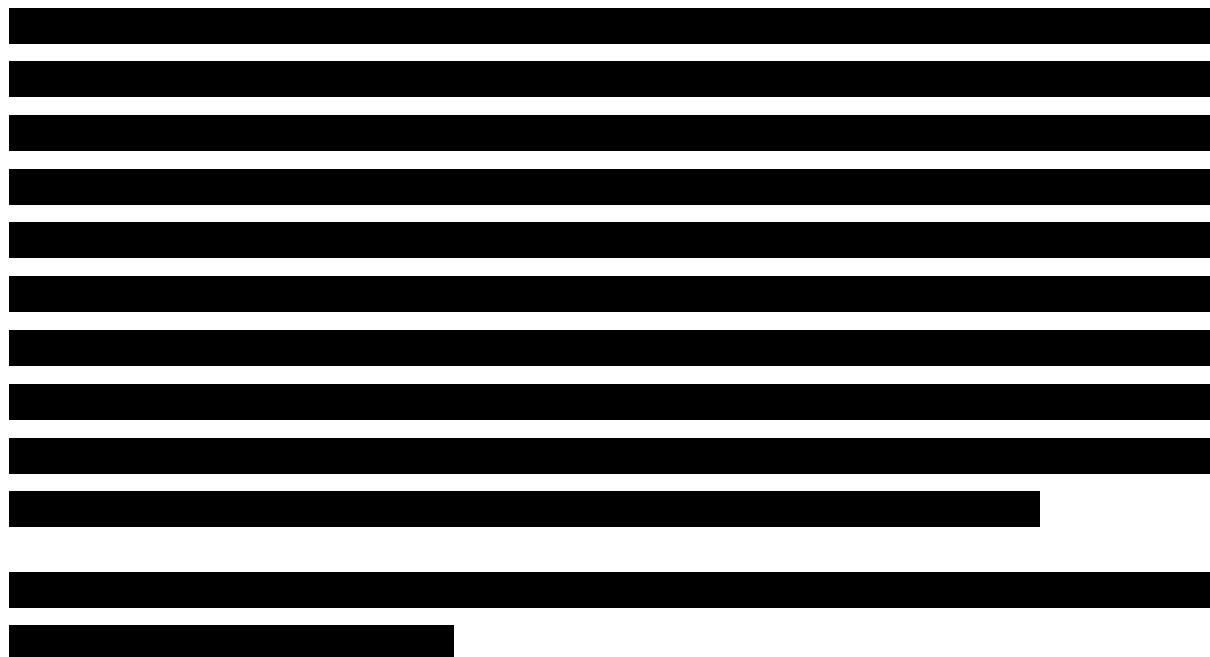
Nie odnaleziono szczegółowych polskich danych dotyczących udziału pacjentek z rakiem endometrium wśród pacjentek z rakiem trzonu macicy, więc dane te zaczerpnięto z raportu *Henley 2018*, dotyczącego częstości występowania raka trzonu macicy oraz związanej z nim śmiertelności pacjentek w latach 1999-2016 w Stanach Zjednoczonych. Po wykluczeniu populacji z typem histologicznym mięsaka endometrialnego uzyskano odsetek chorych w wysokości 96%, otrzymując odpowiednio 10 533 chorych w 1. roku oraz 10 742 w 2. roku analizy.

Liczebność chorych na zaawansowanego raka endometrium (FIGO III/IV) w momencie diagnozy przyjęto na podstawie danych z dokumentów *Więckowska 2015* i *Chmyłko 2010*, odnalezionych we wniosku o objęcie refundacją dostarlimabu w tym samym wskazaniu (*BIA Jemperli 2022*). Ponieważ wyszczególnione publikacje zawierają dane sprzed 10-20 lat (odpowiednio z lat 2010-2012 w *Więckowska 2015* oraz z lat 1982-2001 z *Chmyłko 2010*), przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, w ramach którego odnaleziono rejestr pacjentek z potwierdzonym rakiem endometrium zdiagnozowanym w latach 1960–2014, z ogólnokrajowego Szwedzkiego Rejestru Nowotworów (*Herbst 2023*). Ostatecznie do oszacowania liczby pacjentek z zaawansowanym EC wykorzystano wartość średnią z wymienionych wyżej dokumentów.

Następnie przeprowadzono oszacowanie liczebności pacjentek w stadium I/II FIGO, u których pomimo zastosowanego leczenia doszło do nawrotu choroby. Do obliczeń zaczerpnięto dane z analizy *Michalak 2020*, opisaney w *BIA Jemperli 2022* – oszacowana wartość wyniosła 26%.

Liczebność pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym (III/IV FIGO) rakiem endometrium, u których w ramach leczenia 1. linii zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny oszacowano na 93%, (tj. 3 901 pacjentek w 1. roku oraz 3 979 w 2. roku analizy) w oparciu o dane z odnalezionego abstraktu konferencyjnego *Prabhu 2023*, przedstawiającego wyniki wielośrodowego badania retrospektywnego *Endometrial Cancer Health Outcomes-Europe-1st-Line (ECHO-EU-1L; dane z lat 2016-2020)*.

Odsetek chorych na nawrotowego lub zaawansowanego EC, które kwalifikują się do 2. linii leczenia przyjęto na 29% w oparciu o wyniki brytyjskiego badania obserwacyjnego *real-world Heffernan 2022* (dane z lat 2013-2018), odnalezione w ramach przeglądu zasobów internetowych. Tym samym liczbę pacjentek kwalifikujących się do 2. linii leczenia oszacowano na 1 141 w pierwszym roku oraz 1 164 w drugim roku analizy.



Etapy oraz szczegółowe dane dotyczące przeprowadzonego oszacowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chore na EC z MSI-H/dMMR.

Kryterium		Rok 1 (2025)	Rok 2 (2026)
Prognoszowana liczba rozpoznań ICD-10: C54 „Nowotwór złośliwy trzonu macicy”	-	7 482	7 631
Prognoszowana liczba rozpoznań ICD-10: C54- korekta o dane <i>Globocan 2020a</i>	1,49	7 482	7 631
Liczba chorych z rakiem endometrium	96,1%	10 533	10 742
Udział chorych w stadium zaawansowania I/II FIGO	81,1%	8 541	8 711
Udział chorych z nawrotem choroby ze stadium I/II FIGO	25,8%	2 201	2 245
Udział chorych w stadium zaawansowania III/IV FIGO	18,9%	1 992	2 032
Łącznie pacjentek w stadium FIGO III/IV (<i>de novo</i> + nawrót choroby)	-	4 193	4 277
Liczba pacjentek poddanych 1L CTH-Pt	93,0%	3 901	3 979
Liczba chorych poddanych terapii 2L	29,3%	1 141	1 164

Kryterium	Rok 1 (2025)	Rok 2 (2026)
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

5 Opis ocenianej interwencji – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. 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 mikrośrodowisku guza.

Produkt leczniczy KEYTRUDA zarejestrowany jest w wielu wskazaniach obejmujących choroby nowotworowe. 29 kwietnia 2022 r. Komisja Europejska rozszerzyła zakres wskazań rejestracyjnych dla leku KEYTRUDA o zastosowanie w monoterapii w leczeniu nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego KEYTRUDA z dnia 11.12.2023 r. (*ChPL KEYTRUDA 2023*).

Tabela 14. Opis ocenianej interwencji – KEYTRUDA (pembrolizumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)	
Zagadnienia rejestrycyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Holandia

EU/1/15/1024/002

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.

11.12.2023 r.

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)

L01FF02

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Właściwości farmakodynamiczne
Mechanizm działania

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 PD-L2. 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 mikrośrodowisku guza.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodowisko 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 PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentek z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, NDRP lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami jako przeciwciała pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

Metabolizm

Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja

Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.

Liniowość lub nielinowość

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, *Area Under the Curve*) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągnęto przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{min}) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w okresie 3 tygodni (AUC_{0-3tyg.}) wynosiła 794 µg · dobę/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 µg · dobę/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentek z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości C_{min} w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentek z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany C_{max} w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Szczególne grupy pacjentek

Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (w przedziale 15-94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki lub dawki ustalonej na podstawie masy ciała w celu uzyskania odpowiedniej i podobnej kontroli ekspozycji. Narażenie na pembrolizumab w przypadku podawania dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie dzieciom i młodzieży (w wieku ≥ 3 do 17 lat) są porównywalne do narażenia obserwowanego u dorosłych, którym podawano tę samą dawkę.

Zaburzenia czynności nerek: Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby: Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, *National Cancer Institute*)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Czerniak

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1 ChPL).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Wskazanie

Keytruda (pembrolizumab)

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 (dMMR)

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentek z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

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 jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
 - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
 - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

- **Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:**
 - **zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;**
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentek, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1 ChPL).

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, *triple-negative breast cancer*)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (patrz punkt 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak endometrium (ang. EC, *endometrial carcinoma*)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem 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.

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Dawkowanie i sposób podawania

Rak szyjki macicy

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, *gastro-oesophageal junction*)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Rak dróg żółciowych (ang. BTC, *biliary tract carcinoma*)

- Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

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.

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4 ChPL)

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny >1,5 do ≤3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥3 ze stężeniami kreatyniny >3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥3 (stężenia glukozy >250 mg/dl lub >13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową	U pacjentek z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Nadczynność tarczycy stopnia ≥3.	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
Zapalenie wątroby UWAGA: wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentek z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem ze	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥3 z aktywnością AspAT lub AlAT >5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej >3 razy powyżej GGN	Zakończyć

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą.	U pacjentek z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AIAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AIAT $\geq 50\%$ trwającym ≥ 1 tydzień	Zakończyć
Reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, <i>Stevens-Johnson syndrome</i>) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, <i>toxic epidermal necrolysis</i>)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4.	Zakończyć
	Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4.	
	Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4.	Zakończyć
Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.		
Reakcje związane z infuzją dożylną	Stopnie 3 lub 4	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych *National Cancer Institute* (ang. NCI-CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.

* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć.

U pacjentek, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentek z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem

W przypadku stosowania w skojarzeniu z lenwatynibem, należy odpowiednio przerwać podawanie jednego lub obydwu produktów leczniczych. Należy wstrzymać podawanie lenwatynibu, zmniejszyć dawkę lub zakończyć podawanie zgodnie z instrukcjami podanymi w ChPL lenwatynibu dotyczącymi jednoczesnego podawania z pembrolizumabem. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA.

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Szczególne grupy pacjentek

- *Osoby w podeszłym wieku:* Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentek w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).
- *Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL).
- *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2 ChPL).
- *Dzieci i młodzież:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z czerniakiem lub z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Identyfikowalność

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentek 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.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentek z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3 (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki)

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii o podłożu immunologicznym może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2 ChPL). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentek przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2 ChPL).

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentek z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentek w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentek z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentek otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentek należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

U pacjentek otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentek, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentek należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentek z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, *Graft-Versus-Host Disease*) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, *Veno-Occlusive Disease*). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

U pacjentek po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentek, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentek po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentek przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentek w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR

Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem i stosowania pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem).

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentek z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze środkmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce >10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny $> 1,5$ x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ x GGN, AspAT, AlAT $> 2,5$ x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentek z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – KEYTRUDA (pembrolizumab)

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentek pod warunkiem odpowiedniego postępowania.</p> <p>Karta dla pacjenta</p> <p>Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę dla pacjenta.</p> <p>Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.</p> <p>Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA.</p>
--	--

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych (MZ 11/12/2023):

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18 – C20)”, w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
 - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ – pembrolizumab w monoterapii,
 - rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
 - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną;
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), we wskazaniach:
 - leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu,
 - leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC);
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w ramach leczenia adjuwantowego chorych na raka nerki;
- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”, we wskazaniu płaskonabłonkowy rak jamy ustnej, gardła lub krtani (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32):

- Leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi:
 - a) ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem,
 - b) ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię);
- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, we wskazaniach:
 - zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku (ESCC): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia),
 - zaawansowany gruczolakorak przełyku (EAC) lub połączenia żołądkowo-przełykowego (AEG): leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia);
- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, we wskazaniu leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV oraz leczenia uzupełniającego czerniaka skóry lub błon śluzowych

Produkt leczniczy Keytruda 25 mg/ml umieszczony jest w grupie limitowej „1143.0, Pembrolizumab”. Obecne warunki finansowania pembrolizumabu w ramach wymienionych powyżej programów lekowych podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 15. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 [^]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do in-fuzji, 25 mg/ml	13 039,48 zł	14 082,64 zł	14 927,60 zł	14 927,60 zł	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.	bezpłatny	0 zł

[^] termin wejścia w życie decyzji: <1><6>2023-03-01/<2><7>2023-01-01/<5>2022-09-01/<3>2023-07-01/<4>2023-09-01.

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Lek KEYTRUDA nie podlegał ocenie przed AOTMiT we wskazaniu będącym przedmiotem wniosku.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w monoterapii w leczeniu raka endometrium przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania pembrolizumabu w monoterapii odnaleziono na stronach: AWMSG/AWTCC (*AMWSG/AWTTC 2022*), CADTH (*CADTH 2023*), HAS (*HAS 2023*), IQWiG (*IQWiG 2022*), NICE (*NICE 2023*), PBAC (*PBAC 2022*), PTAC (*PTAC 2021*), SMC (*SMC 2023*). Przegląd rekomendacji

z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.01.2024 r.

Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego KEYTRUDA.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wskazanie
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2023	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> jako opcja leczenia guzów MSI-H lub dMMR u dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z progresją w trakcie lub po leczeniu opartym na platynie, u pacjentek, które nie mogą być poddane leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii z intencją wyleczenia, • nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, z progresją w trakcie lub po jednej linii leczenia, • rakiem jelita grubego po terapii skojarzonej fluoropirymidyną, wyłącznie, jeśli nie mogą poddać się leczeniu skojarzonemu niwolumab + ipilimumab
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2023	pozytywna warunkowa	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu dorosłych z przerzutowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, który nie może być leczony chirurgicznie lub rozprzestrzenił się na inne części ciała, z progresją po wcześniejszej terapii, w przypadku, gdy pacjentki nie mają alternatywnych opcji leczenia, jeśli spełnione są określone warunki.</p>
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> w dorosłych pacjentkach z nowotworami MSI-H lub dMMR w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium, z progresją w trakcie lub po leczeniu opartym na platynie, otrzymaną na dowolnym etapie choroby, gdy pacjentki nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; • nieoperacyjny lub przerzutowy rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, z progresją w trakcie lub po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2022	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> u dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, z progresją choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na platynie na dowolnym etapie choroby, jeśli nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii z intencją wyleczenia.</p>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2022	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, u których stwierdzono progresję choroby po wcześniejszej terapii systemowej. Wniosek obejmował ocenę pembrolizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z lenwatinibem u pacjentek z rakiem endometrium i pMMR

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wskazanie
				<ul style="list-style-type: none"> jako monoterapii u pacjentek z rakiem endometrium i z dMMR
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)/ All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	2022	ocena wstrzymana	<p><u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu następujących nowotworów MSI H lub dMMR u dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem okrężnicy po poprzedniej terapii skojarzonej z fluoropirymidyną; zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u pacjentek, z progresją choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu platyną w dowolnej konfiguracji i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, u pacjentek, z progresją choroby podczas lub po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia. <p>Ocena wstrzymana z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE.</p>
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	-	ocena w toku	<p><u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu następujących nowotworów MSI H lub dMMR u dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem okrężnicy po poprzedniej terapii skojarzonej z fluoropirymidyną; zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u pacjentek, z progresją choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu platyną w dowolnej konfiguracji i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, u pacjentek, z progresją choroby podczas lub po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	ocena wstrzymana	<p><u>Wskazanie:</u> w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów MSI H lub dMMR u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu.</p> <p>Ocena prowadzona na wniosek pacjentek, wstrzymana w listopadzie 2021 r. z uwagi na oczekiwanie na publikację wyników próby KEYNOTE 158</p>
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	-	-	-

Kanadyjska agencja HTA CADTH zaleca, aby monoterapia lekiem KEYTRUDA była refundowana w leczeniu dorosłych z przerzutowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, który nie może być leczony chirurgicznie lub rozprzestrzenił się na inne części ciała, z progresją po wcześniejszej terapii, w przypadku, gdy pacjenci nie mają alternatywnych opcji leczenia, jeśli spełnione są określone warunki: pacjentki muszą znajdować się w dobrym stanie sprawności i nie prowadzono u nich wcześniejszego leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 oraz nie stwierdza się u nich aktywnych przerzutów do OUN lub aktywnej

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

choroby autoimmunologicznej. Lek KEYTRUDA powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest przepisany w poradni onkologicznej ambulatoryjnej, gdzie leczenie jest nadzorowane i dostarczane w instytucjach posiadających wiedzę specjalistyczną w zakresie terapii systemowej, oraz gdy koszty terapii zostaną obniżone. Lek KEYTRUDA nie powinien być refundowany w połączeniu z innymi terapiami systemowymi w leczeniu raka endometrium z MSI-H lub dMMR. W uzasadnieniu rekomendacji przytoczono wyniki jednoramiennego badania klinicznego *KEYNOTE-158 (KN-158)*, które wskazują, że pembrolizumab wykazuje skuteczność w zakresie opóźniania progresji choroby i wydłużania przeżycia u pacjentek z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, z progresją po wcześniejszej terapii, dla których nie istnieją satysfakcjonujące alternatywne opcje leczenia. W opinii CADTH chore na raka endometrium stanowią populację pacjentek z krytycznie niezaspokojoną potrzebą kliniczną pod względem skutecznych i bezpiecznych opcji leczenia, co podkreślały również organizacje pacjenckie postulujące potrzebę dostępu do leczenia o mniejszych skutkach ubocznych, poprawiającego objawy, jakość życia i przedłużającego przeżycie. Ekspertki CADTH wskazują, że pembrolizumab stanowi odpowiedź na niektóre ze zidentyfikowanych potrzeb pacjentek, pomimo iż brak jest możliwości porównania z terapiami standardowymi. Dodatkowo zgłaszane w badaniu *KN-158* zdarzenia niepożądane wydają się ogólnie łatwe w zarządzaniu i zgodne z znanym profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. W oparciu o upublicznione ceny detaliczne, szacuje się, że refundacja leku KEYTRUDA będzie wiązać się z kosztem w 21 400 154 dolarów w okresie 3 lat, w związku z czym konieczna jest obniżka ceny leku (*CADTH 2023*).

We wrześniu 2023 r. eksperci brytyjskiego NICE wydali pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku KEYTRUDA jako opcji leczenia guzów MSI-H lub dMMR u dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z progresją w trakcie lub po leczeniu opartym na platynie, u pacjentek, które nie mogą być poddane leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii z intencją wyleczenia,
- nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, z progresją w trakcie lub po jednej linii leczenia,
- rakiem jelita grubego po terapii skojarzonej fluoropirymidyną, wyłącznie, jeśli nie mogą poddać się leczeniu skojarzonemu niwolumab + ipilimumab,

pod warunkiem, że terapia pembrolizumabem zostanie zakończona po 2 latach nieprzerwanego leczenia lub wcześniej, jeśli wystąpi progresja, oraz pod warunkiem dostarczenia leku przez Wnioskodawcę zgodnie z umową handlową. Jako komparator w analizach dotyczących raka endometrium wskazano chemioterapię, przy czym ocenę oparto o wyniki badania *KEYNOTE-158* będącego próbą bez grupy kontrolnej w związku z czym konieczne było przeprowadzenie analiz obejmujących próby wykonania

porównania pośredniego, analizy MAIC oraz dopasowywania niezależnych parametrycznych modeli przeżycia do źródeł danych dla leków stanowiących komparatory. Uzasadniając rekomendację wskazano, że guzy z MSI-H lub dMMR są bardzo rzadkie, a niepewność dotycząca dostępnych dowodów należy rozpatrywać w kontekście rzadkości tego schorzenia i niezaspokojonej potrzeby klinicznej dostępu do immunoterapii dla tych populacji. Po uwzględnieniu poufnych komercyjnych rabatów dla leków porównawczych, szacunkowa efektywność kosztowa dla wszystkich lokalizacji guzów wynosiły poniżej 30 000 funtów / QALY (NICE 2023). Z uwagi na ocenę prowadzoną przez NICE walijska agencja HTA odstąpiła od przeprowadzenia własnego procesu oceny (AWMSG/AWTTTC 2022).

Francuska agencja HTA wydała negatywną rekomendację dla rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku KEYTRUDA o stosowanie w leczeniu u dorosłych pacjentek z nowotworami MSI-H lub dMMR w następujących przypadkach:

- zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium, z progresją w trakcie lub po leczeniu opartym na platynie, otrzymaną na dowolnym etapie choroby, gdy pacjentki nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjny lub przerzutowy rak żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych, z progresją w trakcie lub po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia.

W uzasadnieniu wskazano, że biorąc pod uwagę charakter choroby i jej rozpowszechnienie, częściowo pokrywaną istniejącymi terapiami potrzebę medyczną oraz brak wykazanego wpływu ocenianej terapii na zidentyfikowane potrzeby (brak dodatkowego udowodnionego wpływu na chorobowość, śmiertelność lub jakość życia z powodu braku danych porównawczych w stosunku do klinicznie istotnych komparatorów) oraz brak danych pozwalających ocenić wpływ leczenia na jakość życia pacjentek i organizację opieki nad nimi lek KEYTRUDA (pembrolizumab) nie wydaje się mieć dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Biorąc pod uwagę wskazane elementy, Komisja uznaje, że użyteczność kliniczna leku KEYTRUDA (pembrolizumab) w monoterapii jest niewystarczająca we wszystkich rozpatrywanych wskazaniach – ocena SMR (z fr. *Service Médical Rendu*) *insuffisant* (HAS 2023).

Australijski organ PBAC oceniał lek KEYTRUDA w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, u których stwierdzono progresję choroby po wcześniejszej terapii systemowej. Początkowo we wniosku proponowano wprowadzenie na listę pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatinibem u wszystkich pacjentek niezależnie od statusu biomarkera oraz pembrolizumabu w monoterapii dla pacjentek z rakiem endometrium i z dMMR. Następnie jednak sponsor zaktualizował wniosek o wprowadzenie pembrolizumabu na listę, aby stosować go: w skojarzeniu z lenwatinibem u pacjentek z rakiem

endometrium i pMMR oraz jako monoterapię u pacjentek z rakiem endometrium i z dMMR. Odnosząc się do monoterapii pembrolizumabem wydano negatywną rekomendację. Dowody kliniczne na poprawie skuteczności monoterapii pembrolizumabem pochodziły z małego badania jednośrodkowego, *KN-158* to badanie "koszykowe" (*basket trial*) obejmujące kilka kohort pacjentek z różnymi nowotworami, w którym 90 pacjentek z rakiem endometrium z dMMR. Wnioskodawca przedstawił naiwne porównanie wartości OS obserwowanych w badaniu *KN-158* w porównaniu do ramienia chemioterapii dla podgrupy dMMR w badaniu *KN-775*, które w opinii ekspertów PBAC obarczone było wysokim ryzykiem błędu. PBAC uznał, że chociaż założenie o wyższej skuteczności monoterapii pembrolizumabu u pacjentek z nowotworami dMMR było prawdopodobnie uzasadnione, to wielkość ewentualnej korzyści inkrementalnej nie mogła zostać określona na podstawie dostarczonych dowodów (*PBAC 2022*).

Niemiecka agencja IQWiG w 2022 r. wskazała na brak dodatkowych korzyści ze stosowania pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, z progresją choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na platynie na dowolnym etapie choroby, jeśli nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii z intencją wyleczenia w porównaniu do terapii stosowanych zgodnie z wyborem lekarza tj. hormonoterapią, chemioterapią mogącą obejmować również terapię opartą na platynie (cisplatyna [monoterapia lub w skojarzeniu z doksorubicyną], doksorubicyna [monoterapia lub w skojarzeniu z cisplatyną], karboplatyna w skojarzeniu z paklitakselem, paklitaksel [monoterapia]) lub BSC (optymalne, dostosowane do pacjenta leczenie wspomagające stosowane w celu złagodzenia objawów i poprawy jakości życia). W ocenie uwzględniono próbę *KEYNOTE-158* oraz ramię komparatora z badania *KEYNOTE-775*, jednak w opinii ekspertów IQWiG nie pozwalają one na ocenę leku KEYTRUDA względem zdefiniowanego komparatora (*IQWiG 2022*).

W chwili obecnej nie zakończono jeszcze oceny przed szkocką agencją HTA prowadzonej dla leku KEYTRUDA stosowanego w monoterapii leczeniu nowotworów MSI-H lub dMMR m.in. z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u pacjentek, z progresją choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu platyną w dowolnej konfiguracji i które nie są kandydatkami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii (*SMC 2023*).

Ocena przed nowozelandzką agencją *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* prowadzona na wniosek pacjentów we wskazaniu w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych nowotworów MSI-H lub dMMR u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu została odroczone w listopadzie 2021 r. z uwagi na oczekiwanie na publikację wyników próby *KEYNOTE 158* (*PTAC 2021*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym leczenie produktem leczniczym KEYTRUDA będzie możliwe u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (pełną analizę odnalezionych dokumentów zamieszczono w rozdziale 2.8.1) wskazują, że chemioterapia w schematach skojarzonych obejmujących zastosowanie związków platyny jest powszechnie rekomendowana jako standard postępowania leczniczego w pierwszej linii leczenia raka endometrium. Wytyczne PTGO 2023, NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022 wskazują na skojarzenie karboplatyna + paklitaksel, natomiast wytyczne NCCN 1.2024 również na możliwość zastosowania skojarzenia karboplatyna + docetaksel.

W drugiej linii leczenia systemowego pacjentek z MSI-H/ dMMR powszechnie zaleca się zastosowanie monoterapii pembrolizumabem lub dostarlimabem (PTGO 2023, NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022). W warunkach polskich leczenie dostarlimabem jest możliwe w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023) u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq 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 dMMR lub MSI-H. Populacja refundacyjna dla dostarlimabu odpowiada więc populacji docelowej dla pembrolizumabu, a z uwagi na tożsame pozycjonowanie obu leków jako

standardu terapii u chorych z MSI-H/ dMMR należy uznać, że **dostarlimab jest właściwym komparatorem dla leku KEYTRUDA.**

Ponadto w tej grupie chorych nieco rzadziej rekomenduje się inne ICI w monoterapii – awelumab (*NCCN 1.2024*) lub niwolumab (*NCCN 1.2024*) lub skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib (*PTGO 2023*). Wskazane monoterapie nie są jednak refundowane ze środków publicznych. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez NFZ w trakcie prac AOTMiT nad wnioskiem dla leku Jemperli istniała możliwość finansowania terapii skojarzonej pembrolizumab + lenwatynib w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Należy jednak zauważyć, że technologie finansowanie w ramach RDTL dotyczą jedynie indywidualnych pacjentek i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej, za czym przemawia również fakt, że w okresie pierwszego półrocza 2022 r. z możliwości leczenia nią skorzystały jedynie dwie chore na raka endometrium, a w 2021 r. żadna z chorych (*AOTMiT AWA 134/2022*). Terapii skojarzonej pembrolizumab + lenwatynib lub monoterapii awelumabem lub niwolumabem nie można więc potraktować jako komparatorów dla pembrolizumabu.

Dodatkowo, bez wskazywania na wymóg potwierdzenia MSI-H/ dMMR u pacjentek w drugiej linii leczenia systemowego mogą być zastosowane chemioterapia, bewacyzumab lub hormonoterapia. Rozpatrując chemioterapeutyki w refundacji w warunkach polskich objęte są cisplatyna + doksorubicyna; cisplatyna + doksorubicyna + paklitaksel, cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna, paklitaksel. Refundowane jest również skojarzenie karboplatyna + paklitaksel, które wytyczne kliniczne wskazują jako możliwe do zastosowania u chorych, gdy nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania (*ESGO/ESTRO/ESP 2021, BGCS 2022*). Refundacją objęte są też rekomendowana w wytycznych klinicznych hormonoterapia w przypadku nowotworów *low-grade* (octan megestrolu, medroksyprogesteron, tamoksyfen, fulwestrant). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w AWA opracowanej dla leku Jemperli immunoterapie celowane na MSI-H/dMMR przy dobrej dostępności do leczenia nimi zastępują zarówno chemioterapię jak i hormonoterapię, stosowane w tej grupie chorych przed upowszechnieniem się badań molekularnych (*AOTMiT AWA 134/2022*). Polskie wytyczne *PTGO 2023* wskazują, że klasyfikację molekularną należy przeprowadzić na etapie rozpoznawania raka endometrium, a jeśli to niemożliwe najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym. Dodatkowo na upowszechnienie wykonywania tych oznaczeń wpływa wprowadzenie od 1 września 2023 r. możliwości leczenia dostarlimabem w ramach programu lekowego dedykowanego chorym ze zidentyfikowaną obecnością MSI-H/dMMR potwierdzoną z wykorzystaniem zwalidowanego testu. W sytuacji wykrycia MSI-H/dMMR u pacjentek stosowana będzie immunoterapia (obecnie dostarlimab), a przy braku tych cech molekularnych chemioterapia lub hormonoterapia. W sytuacji wprowadzenia możliwości leczenia refundowanym

pembrolizumabem, u chorych z potwierdzonym dodatnim statusem dMMR/MSI-H pojawi się dodatkowa opcja terapeutyczna, alternatywna dla dostarlimabu.

Pozostałe terapie wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej jako opcje drugiej linii leczenia chorych na raka endometrium inhibitory kinazy tyrozynowej czy inhibitor HER2 to terapie dedykowane odpowiednio pacjentkom z fuzją genu *NTRK* oraz z rakiem HER2-dodatnim, nierefundowane w warunkach polskich.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*). Ponadto, w wytycznych EMA (EMA 2020) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*).

Istotna jest również ocena ogólnej/obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate* lub *Objective Response Rate*), jak i jej składowych (CR, PR, SD) oraz czasu trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*). Ocenę należy prowadzić zgodnie z kryteriami RECIST lub uwzględniając ich modyfikacje wprowadzone na potrzeby oceny immunoterapeutyków (iRECIST, imRECIST).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 lub EuroQol EQ-5D (szczegółowe informacje o tych narzędziach zaprezentowano w załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 17. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> EC z MSI-H/dMMR w większości przypadków jest chorobą

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST lub iRECIST lub imRECIST
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • EC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia. • Ocena powinna być prowadzona z użyciem zwalidowanych narzędzi np. EORTC QLQ-C30 lub EuroQol EQ-5D (szczegółowe informacje o tych narzędziach, w tym MCID zaprezentowano w załączniku 10.6).
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych tj. lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej, praktycznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu zaawansowanego raka endometrium w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 18. Kryteria PICOS zastosowane w wyszukiwaniu badań oceniających pembrolizumab.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geqIIIB) rak endometrium (EC; <i>endometrial cancer</i>) Niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii Guz z obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR; ang. <i>mismatch repair deficient</i>) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H; ang. <i>microsatellite instability-high</i>) <p>Do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące rozpoznania.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 18 lat i powyżej Wcześniejsze leczenie chemioterapią dwulekową zawierającą platynę Stan sprawności 0-1 według skali ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> Rak endometrium bez cechy dMMR lub MSI-H Mięsaki Brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby w stadium zaawansowanym/przerzutowym Stan sprawności ECOG \geq3

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące wieku, wcześniejszego leczenia i stanu sprawności lub, w których zdecydowana większość chorych (>90%) spełniała te kryteria.</p> <p>W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) zakładano, że leczenie pacjentek z zaawansowanym/nawrotowym MSI-H/dMMR EC pembrolizumabem w monoterapii było w większości przypadków prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju – badania takie włączano do przeglądu także w przypadku braku szczegółowych informacji dotyczących wszystkich ww. kryteriów włączenia, o ile wspomniane warunki rejestracyjne były do tych kryteriów wystarczająco zbliżone.</p>	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>Pembrolizumab (PEMBRO) stosowany w monoterapii, w schematach dawkowania zgodnych z aktualnymi zapisami ChPL.</p> <p>Do przeglądu włączano również badania oceniające interwencję zdefiniowaną szerzej, jako immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego lub leczenie anty-PD-1/PD-L1 w przypadku dostępności wyników dla podgrup leczonych pembrolizumabem.</p> <p>W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) do przeglądu włączano także publikacje, w których nie podano szczegółowych informacji o dawkowaniu PEMBRO, zakładając, że leczenie było prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, innym przeciwciałem monoklonalnym lub drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej • Pembrolizumab stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL, np. dawkowany wg masy ciała
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Dostarlimab (DOSTAR) stosowany w monoterapii, zgodnie z aktualnymi zapisami ChPL	<ul style="list-style-type: none"> • Dostarlimab (DOSTAR) stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL • Inne terapie
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> o przeżycie całkowite (OS) o przeżycie bez progresji (PFS) o ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) ▪ kontrola choroby/korzyść kliniczna (DCR/CBR) ▪ najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR): odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD) ▪ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) o jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem • Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka/farmakodynamika leku • Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne (dowolnej fazy, w tym: eksperymentalne, pragmatyczne i postmarketingowe) – z randomizacją i grupą kontrolną, nierandomizowane z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej (jednoramienne), pojedyncze ramiona badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję • Badania obserwacyjne – z grupą kontrolną i bez grup kontrolnych, pojedyncze kohorty badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach • Analizy ekonomiczne, badania kosztów • Opisy przypadków, serie przypadków • Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania ocenianej interwencji z wybranym komparatorem bezpośrednio (brak badań z odpowiednią grupą kontrolną) lub pośrednio – przez wspólne ramię referencyjne, do przeglądu włączano także opublikowane (a w przypadku braku artykułów pełnotekstowych – również dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub innych) porównania pośrednie przeprowadzone dowolną metodą dopuszczoną w Wytycznych AOTMiT (<i>AOTMiT 2016</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, z możliwością uzupełnienia treści publikacji o dane z innych materiałów – doniesień konferencyjnych, dokumentów rejestracyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki włączonych badań, w języku angielskim lub polskim. 	<p>artykułu (nie włączano doniesień konferencyjnych dotyczących badań nieposiadających publikacji pełnotekstowych – z wyjątkiem porównań pośrednich).</p>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (*MZ 02/04/2012*). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument

dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego KEYTRUDA w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego raka endometrium.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu KEYTRUDA. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentek lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia raka endometrium. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje raka endometrium

Tabela 19. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2009 r. (PTGO 2023).

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
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)

Tabela 20. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 1971 r. (PTOK 2013).

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
0	<i>Carcinoma in situ</i> (hyperplasia endometrii atypica)
I	Rak ograniczony do trzonu macicy (z cieśnią włącznie)
IA	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy ≤ 8 cm
IB	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy > 8 cm
II	Rak zajmuje trzon i szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone w badaniu histopatologicznym, HSG lub histeroskopii)
III	Rak przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej
IV	Rak przechodzi poza miednicę mniejszą albo nacieka błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich: pęcherza, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego
IVB	Przerzuty do narządów odległych

Tabela 21. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2023 r. (Berek 2023).

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do trzonu macicy i jajnika
IA	Choroba ograniczona do endometrium LUB nieagresywny typ histologiczny, tj. endometrioid o niskim stopniu złośliwości, z inwazją mniejszą niż połowa miometrium, bez LVSI lub z obecnością skupionej LVSI, LUB choroba o dobrym rokowaniu
IA1	Typ histologiczny nieagresywny ograniczony do polipa endometrialnego LUB ograniczony do endometrium
IA2	Typy histologiczne nieagresywne obejmujące mniej niż połowę miometrium, bez obecności LVSI lub z obecnością skupionej LVSI
IA3	Niskozłośliwe nowotwory endometrioidalne ograniczone do macicy i jajnika
IB	Typy histologiczne nieagresywne z inwazją połowy lub więcej miometrium, bez obecności lub z obecnością skupionej LVSI
IC	Typy histologiczne agresywne ograniczone do polipa lub ograniczone do endometrium
II	Inwazja do tkanki łącznej szyjki macicy bez rozszerzenia poza macicę LUB z istotną LVSI LUB typy histologiczne agresywne z zajęciem mięśniówki macicy
IIA	Inwazja tkanki łącznej szyjki macicy nieagresywnych typów histologicznych
IIB	Znacząca LVSI dla typów histologicznych nieagresywnych
IIC	Typy histologiczne agresywne z dowolnym zajęciem mięśniówki macicy
III	Miejscowe i/lub regionalne rozprzestrzenianie się guza dowolnego podtypu histologicznego
IIIA	Naciekanie błony śluzowej macicy, przydatków lub obu przez bezpośrednie rozszerzenie lub przerzut
IIIA1	Rozprzestrzenianie się do jajnika lub jajowodu (z wyjątkiem spełnienia kryteriów stopnia IA3)
IIIA2	Zajęcie błony surowiczej macicy lub rozprzestrzenienie się przez błonę surowiczą macicy
IIIB	Przerzut lub bezpośrednie rozprzestrzenianie się do pochwy i/lub przymacicza lub otrzewnej miednicy
IIIB1	Przerzuty lub bezpośrednie rozprzestrzenianie się do pochwy i/lub przymacicza
IIIB2	Przerzuty do otrzewnej miednicy
IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub para-aortalnych lub obu
IIIC1	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy
IIIC1i	Mikroprzerzuty
IIIC1ii	Makroprzerzuty
IIIC2	Przerzuty do węzłów chłonnych para-aortalnych aż do naczyń nerkowych, z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych miednicy
IIIC2i	Mikroprzerzuty
IIIC2ii	Makroprzerzuty
IV	Rozprzestrzenianie się do błony śluzowej pęcherza i/lub błony śluzowej jelit i/lub przerzuty odległe
IVA	Inwazja błony śluzowej pęcherza i/lub błony śluzowej jelita
IVB	Przerzuty otrzewnej jamy brzusznej poza miednicą
IVC	Przerzuty odległe, w tym przerzuty do węzłów chłonnych zewnętrznych lub wewnątrzbrzusznych powyżej naczyń nerkowych, płuc, wątroby, mózgu lub kości

Tabela 22. Klasyfikacja TNM raka endometrium (NCCN 1.2024).

T (2017 r.)	FIGO (2009 r.)	Charakterystyka
T		
TX		Guz pierwotny nie może być oceniony
T0		Brak dowodów na obecność guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do trzonu macicy, włączając zajęcie gruczołowe endocerykalne
T1a	IA	Guz ograniczony do błony śluzowej macicy lub naciekający mniej niż połowę mięśniówki
T1b	IB	Guz naciekający połowę lub więcej mięśniówki
T2	II	Guz naciekający tkankę łączną szyjki macicy, ale nie wykraczający poza macicę. NIE obejmuje zajęcia gruczołowego endocerykalnego
T3	III	Guz obejmujący błonę surowiczą, przydatki, pochwę lub parametr
T3a	IIIA	Guz obejmujący błonę surowiczą i/lub przydatki (bezpośrednie rozszerzenie lub przerzut)
T3b	IIIB	Zajęcie pochwy (bezpośrednie rozszerzenie lub przerzut) lub zajęcie parametrium
T4	IVA	Guz naciekający błonę śluzową pęcherza i/lub jelita (obrzęk pęcherza nie wystarcza do zakwalifikowania guza jako T4)
N		
(przyrostek sn jest dodawany do kategorii N, gdy przerzuty są identyfikowane tylko przez biopsję wartowniczych węzłów chłonnych)		
NX		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0		Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(I+)		Izolowane komórki nowotworowe w regionalnych węzłach chłonnych o średnicy nie większej niż 0,2 mm
N1	IIIC1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych miednicy
N1ml	IIIC1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych miednicy (o średnicy większej niż 0,2 mm, lecz nie większej niż 2,0 mm)
N1a	IIIC1	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych miednicy (o średnicy większej niż 2,0 mm)
N2	IIIC2	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych przyaortalnych, z lub bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych miednicy
N2ml	IIIC2	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (o średnicy większej niż 0,2 mm, lecz nie większej niż 2,0 mm) do regionalnych węzłów chłonnych przyaortalnych, z lub bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych miednicy
N2a	IIIC2	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (o średnicy większej niż 2,0 mm) do regionalnych węzłów chłonnych przyaortalnych, z lub bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych miednicy
M		
M0		Brak przerzutów odległych
M1	IVB	Przerzuty odległe (obejmuje przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych, chorobę otrzewnej, płuca, wątroby lub kości). (Wyklucza przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub przyaortalnych, pochwy, surowicówki macicy lub przydatków).

Tabela 23. Stopnie zaawansowania raka endometrium wg klasyfikacji TNM (NCCN 1.2024).

Stopień zaawansowania	T	N	M
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1-T3	N1/N1ml/N1a	M0
IIIC2	T1-T3	N2/N2ml/N2a	M0
IVA	T4	dowolne N	M0
IVB	dowolne T	dowolne N	M1

10.2 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 24. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, 2023 (PTGO 2023)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	<p>Siła dowodów (wg PTGO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategoria 1 – siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO def. jako >85% członków zespołu na TAK) • Kategoria 2A – siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO) • Kategoria 2B – siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO) lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO) • Kategoria 3 – każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność) <p>Klasyfikacja doniesień naukowych: wg AOTMiT</p>
National Comprehensive Cancer Network, 2023 (NCCN 1.2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Siła i jakość zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji • 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji • 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji • 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji
Society for Immunotherapy of Cancer, 2023 (SITC 2023)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	<p>Siła dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – dowody pochodzące z przeglądów systematycznych lub metaanaliz • 2 – dowody pochodzące z badań klinicznych z randomizacją lub badań obserwacyjnych z przełomowymi wynikami • 3 – dowody pochodzące z badań klinicznych bez randomizacji, badań kohortowych lub z kontynuacji badań (<i>follow-up</i>) • 4 – dowody pochodzące z serii przypadków, badań kliniczno-kontrolnych lub badań z kontrolą historyczną • 5 – wnioskowanie oparte o mechanizm działania leku/terapii
European Society of Medical Oncology,	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
2022 (ESMO 2022)			<ul style="list-style-type: none"> II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja B – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna
European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology, 2021 (ESGO/ESTRO/ESP 2021)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano finansowanie publikacji ze środków własnych.	<p>Poziomy dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność. III – prospektywne badania kohortowe IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <p>Stopnie zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C – niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane
Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer, 2021 (SEOM/GEICO 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Siła zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany. B – zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany. C – dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemioprowfilaktyki lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny. D – umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych przemawiają za odradzeniem stosowania. Generalnie lek nie powinien być oferowany. E – zalecenie niestosowania poparte dobrymi dowodami świadczącymi o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych. Lek nigdy nie powinien być oferowany.

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
British Gynaecological Cancer Society, 2021 (BGCS 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT II – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z > 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych III – dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich. <p>Poziom dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego. 1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego. 1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego. 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy. 2- – badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz znaczne ryzyko, że związek nie jest przyczynowy. 3: Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków 4 – opinia ekspertów <p>Stopień rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentek lub przegląd systematyczny badań RCT lub zbioru badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio odnoszących się do populacji pacjentek i wykazujący spójność wyników. B – dowody z badań z poziomu 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentek lub ekstrapolowane z badań poziomu 1. C – dowody z badań na poziomie 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentek lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++. D – dowody z badań poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

10.3 Opis komparatora – Jemperli (dostarlimab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Jemperli z dnia 7.12.2023 r. (*ChPL Jemperli 2023*).

Tabela 25. Opis komparatora – Jemperli (dostarlimab).

		Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1538/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2021 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	7.12.2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała lek.
	Kod ATC	L01FF07
	Dostępne preparaty	JEMPERLI 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<u>Mechanizm działania</u>	Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1 i hamuje interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

hamowania czynności limfocytów T, takich jak proliferacja, produkcja cytokin i aktywność cytotoksyczna. Dostarlimab nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1. W badaniach na modelach myszy syngenicznych hamowanie czynności PD-1 prowadziło do zmniejszonego wzrostu nowotworów.

Właściwości farmakokinetyczne

Dostarlimab scharakteryzowano na podstawie populacyjnej analizy PK u 477 pacjentek z różnymi guzami litymi, w tym u 267 pacjentek z rakiem endometrium. Dostarlimab podawany w zalecanej dawce terapeutycznej (500 mg podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie 1 000 mg co 6 tygodni) wykazuje w przybliżeniu dwukrotną kumulację (C_{min}) począwszy od cyklu 4 do cyklu 12, co odpowiada jego okresowi półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$).

Wchłanianie

Dostarlimab jest podawany drogą dożylną, dlatego szacowanie wielkości wchłaniania go nie dotyczy.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji dostarlimabu w stanie stacjonarnym wynosi około 5,3 l (CV% 12,3%).

Metabolizm

Dostarlimab jest leczniczym mAb klasy IgG4, które powinno być katabolizowane do mniejszych peptydów, aminokwasów i niewielkich węglowodanów przez lizosomy w mechanizmie endocytozy fazy płynnej lub endocytozy receptorowej. Produkty jego rozkładu są eliminowane drogą wydalania przez nerki lub zwracane do puli składników odżywczych bez wywarcia działań biologicznych.

Eliminacja

Średni klirens wynosi 0,007 l/h (CV% 31,3%) w stanie stacjonarnym. W stanie stacjonarnym $t_{1/2}$ wynosi 25,4 dnia (CV% 24,0%).

Liniowość/nieliniowość

Zarówno wielkość ekspozycji (zarówno stężenie maksymalne [C_{max}], jak i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu [AUC_{0-tau}] i [AUC_{0-inf}]) były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W ocenie zależności skuteczności i bezpieczeństwa od ekspozycji nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic skuteczności i bezpieczeństwa, gdy podwojono ekspozycję na dostarlimab. Podczas stosowania leku według zalecanego schematu dawkowania utrzymywano pełne wysycenie receptorów, co mierzono na podstawie bezpośredniego związania z PD-1, jak i funkcjonalnego badania diagnostycznego produkcji interleukiny 2 (IL-2).

Szczególne grupy pacjentek

W analizie populacyjnej danych PK uzyskanych u pacjentek stwierdzono, że wiek (zakres: od 24 do 86 lat), płeć lub rasa, pochodzenie etniczne czy typ nowotworu nie mają istotnego klinicznie wpływu na klirens dostarlimabu.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek oceniano na podstawie szacunkowego klirensu kreatyniny [CLCR ml/min] (norma: CLCR \geq 90 ml/min, n = 173; łagodne zaburzenia czynności nerek: CLCR = 60-89 ml/min, n = 210; umiarkowane zaburzenia czynności nerek: CLCR = 30-59 ml/min, n = 90; ciężkie zaburzenia czynności nerek: CLCR = 15-29 ml/min, n = 3 i schyłkowa niewydolność nerek (ang. end stage renal disease, ESRD: CLCR < 5 ml/min, n = 1).

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

Wpływ zaburzeń czynności nerek na klirens dostarlimabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic klirensu dostarlimabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane dotyczące pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby oceniano według kryteriów ich oceny opracowanych przez amerykański Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*), na podstawie stężenia bilirubiny całkowitej i aktywności AspAT (norma: bilirubina całkowita (TB) i AspAT < górna granica normy (GGN), n = 425; łagodne zaburzenia czynności wątroby: TB > GGN do 1,5 GGN lub AspAT > GGN, n = 48; umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: TB > 1,5-3 GGN, dowolna wartość AspAT, n = 4). Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens dostarlimabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic klirensu dostarlimabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Dane dotyczące pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i nie są dostępne dane na temat pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wskazanie

- Produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (EC) z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.
- Produkt leczniczy JEMPERLI jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Dawkowanie

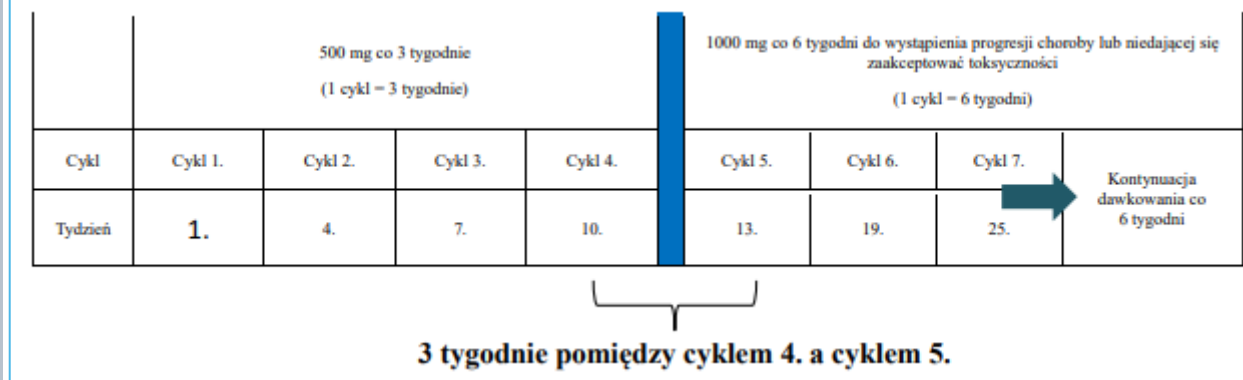
Status MSI-H/dMMRnowotworu należy ustalić z wykorzystaniem zwalidowanej metody diagnostycznej, takiej jak IHC, PCR lub NGS* (patrz punkt 5.1 ChPL, w którym podano informacje na temat testów stosowanych w badaniach naukowych).

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. Schemat dawkowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego JEMPERLI jako monoterapii

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)



Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (patrz punkt 5.1 ChPL).

Modyfikacje dawkowania

Nie zaleca się zmniejszania dawki. Może być konieczne odroczenie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu opanowania działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2.

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych i reakcji związanych z infuzją opisano w punkcie 4.4 ChPL.

Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawkowania produktu leczniczego JEMPERLI.

Immunologiczne działania niepożądane	Stopień nasilenia ^a	Modyfikacja dawkowania
Zapalenie okrężnicy	2. lub 3.	Wstrzymać podanie dawki. Wznović dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	4.	Całkowicie zaprzestać podawania
Zapalenie wątroby	Stopień 2. z AspAT ^b lub AlAT ^c >3 i do 5 × GGN ^d lub bilirubina całkowita >1,5 i do 3 × GGN	Wstrzymać podanie dawki. Wznović dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	Stopień ≥3. z AspAT lub AlAT >5 × GGN lub bilirubina całkowita >3 × GGN	Całkowicie zaprzestać podawania (patrz wyjątek poniżej) ^e .
Cukrzyca typu 1.	3. lub 4. (hiperglikemia)	Wstrzymać podanie dawki. Wznović dawkowanie u pacjentek właściwie leczonych oraz stabilnych klinicznie i metabolicznie.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

Zapalenie przysadki mózgowej lub niewydolność nadnerczy	2., 3. lub 4.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1. Całkowicie zaprzestać podawania w przypadku nawrotu lub pogorszenia w trakcie stosowania właściwej terapii hormonalnej.
Niedoczynność lub nadczynność tarczycy	3. lub 4.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
Zapalenie płuc	2.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1. W razie jej nawrotu w stopniu 2., całkowicie zaprzestać podawania.
	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Zapalenie nerek	2.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Schorzenia przebiegające z nadmiernym złuszczeniem się skóry (np. SJS, TEN, DRESS)	Podejrzewane	Wstrzymać podanie dawki w każdym stopniu. Wznowić dawkowanie, gdy niepotwierdzone lub gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	Potwierdzone	Całkowicie zaprzestać podawania.
Zapalenie mięśnia sercowego	2., 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Ciężka neurologiczna toksyczność (zespół miasteniczny/ <i>myasthenia gravis</i> , zespół GuillainaBarrégo, zapalenie mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia)	2., 3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Inne immunologiczne działania niepożądane (w tym między innymi zapalenie mięśni, sarkoidoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzycowa kwasica ketonowa, ból stawów, odrzucenie przeszczepu narządu mięszzowego, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi)	3.	Wstrzymać podanie dawki. Wznowić dawkowanie, gdy toksyczność ustąpi do stopnia 0 lub 1.
	4.	Całkowicie zaprzestać podawania.
Nawrót immunologicznych działań niepożądanych po ich ustąpieniu do stopnia ≤ 1 (z wyjątkiem zapalenie płuc, patrz powyżej)	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

Inne działania niepożądane	Stopień nasilenia ^a	Modyfikacja dawkowania
Reakcje związane z infuzją	2.	Wstrzymać podanie dawki. W przypadku ustąpienia reakcji w ciągu 1 godziny od zaprzestania podawania produktu jego podawanie można wznowić z szybkością odpowiadającą 50% pierwotnej szybkości wlewu lub można je wznowić, gdy objawy ustąpią po zastosowaniu premedykacji. W razie nawrotu reakcji w stopniu 2. po zastosowaniu właściwej premedykacji, całkowicie zaprzestać podawania.
	3. lub 4.	Całkowicie zaprzestać podawania.

a- Stopnie toksyczności według wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) w wersji 5.0, opracowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. National Cancer Institute). b- AspAT = aminotransferaza asparaginianowa c- AIAT = aminotransferaza alaninowa d- GGN = górna granica normy e- U pacjentek z przerzutami do wątroby, które rozpoczną leczenie ze zwiększeniem aktywności AspAT lub AIAT stopnia 2., jeśli aktywność AspAT lub AIAT zwiększy się o $\geq 50\%$ w stosunku do początkowego poziomu i zwiększenie to będzie się utrzymywać przez co najmniej 1 tydzień, leczenie należy przerwać.

Karta pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt JEMPERLI powinni poinformować pacjentki o „Karcie pacjentki”, w której zawarte są instrukcje postępowania w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu immunologicznych działań niepożądanych. „Kartę pacjentki” lekarz prześle każdej pacjentce.

Szczególne grupy pacjentek

- *Osoby w podeszłym wieku:* Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek w wieku 65 lat lub starszych. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania dostarlimabu u pacjentek w wieku 75 lat lub starszych (patrz punkt 5.1 ChPL).
- *Zaburzenia czynności nerek:* Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z krańcową niewydolnością nerek poddawanych dializom są ograniczone (patrz punkt 5.2 ChPL).
- *Zaburzenia czynności wątroby:* Dostosowanie dawki nie jest zalecane u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i nie są dostępne dane na temat pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).
- *Dzieci i młodzież:* Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu JEMPERLI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt JEMPERLI jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Produkt JEMPERLI należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Produktu leczniczego JEMPERLI nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą sposobu rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Identyfikowalność</p>
	<p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Immunologiczne działania niepożądane</p> <p>U pacjentek leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1. lub ligandowi białka programowanej śmierci komórki typu 1. (PD-1/PD-L1), w tym dostarlimabem, mogą wystąpić immunologiczne działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Podczas gdy immunologiczne działania niepożądane występują zazwyczaj w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, ich objawy mogą pojawiać się również po jego zakończeniu. Immunologiczne działania niepożądane mogą dotyczyć każdego narządu lub każdej tkanki i mogą równocześnie wpływać na więcej niż jeden układ organizmu. Istotne immunologiczne działania niepożądane wymienione w tym punkcie nie obejmują wszystkich możliwych ciężkich i zakończonych zgonem reakcji immunologicznych.</p> <p>Wczesna identyfikacja i leczenie immunologicznych działań niepożądanych są kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa stosowania przeciwciał skierowanych przeciwko PD-1/PD-L1. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych immunologicznych działań niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie jego prowadzenia należy wykonywać hematologiczne i biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby, nerek i tarczycy. W razie podejrzenia wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych należy zapewnić odpowiednią diagnostykę, w tym konsultację specjalistyczną.</p> <p>W zależności od nasilenia działania niepożądanego, leczenie dostarlimabem należy przerwać lub całkowicie go zaprzestać i podać kortykosteroidy (od 1 do 2 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub innego leku z tej grupy w równoważnej dawce) lub zastosować inne odpowiednie leczenie (patrz poniżej i punkt 4.2 ChPL). Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1. należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów aż do ich odstawienia, przez okres 1 miesiąca lub dłuższy. Na podstawie ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentek, u których nie udało się opanować immunologicznych działań niepożądanych poprzez zastosowanie kortykosteroidów, można rozważyć podanie innych leków immunosupresyjnych o działaniu ogólnoustrojowym. Jeśli to wskazane, należy wdrożyć hormonalną terapię zastępczą w leczeniu endokrynopatii.</p> <p>Leczenia dostarlimabem należy całkowicie zaprzestać w razie wystąpienia nawrotu dowolnego immunologicznego działania niepożądanego w stopniu 3. oraz dowolnej toksycznej reakcji immunologicznej w stopniu 4., z wyjątkiem endokrynopatii wyrównanych dzięki zastosowaniu hormonalnej terapii zastępczej i o ile nie zostało to wskazane inaczej w Tabeli 2.</p> <p>Immunologiczne zapalenie płuc</p> <p>U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Podejrzenie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy potwierdzić w badaniach radiologicznych i wykluczyć możliwe inne przyczyny. U pacjentek należy dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p>Immunologiczne zapalenie okrężnicy</p> <p>Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia okrężnicy i należy u nich dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem, zastosować leki przeciwbiegunkowe i kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p>Immunologiczne zapalenie wątroby</p>

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.8 ChPL). Zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z oceny klinicznej, pacjentki należy okresowo obserwować w trakcie leczenia w celu wykrycia zmian czynności wątroby i w razie ich wystąpienia należy u nich dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).

Endokrynopatie immunologiczne

U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano endokrynopatie immunologiczne, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1., cukrzycową kwasicę ketonową i niedoczynność nadnerczy (patrz punkt 4.8 ChPL).

Niedoczynność i nadczynność tarczycy

U pacjentek otrzymujących dostarlimab występowały przypadki immunologicznej niedoczynności i nadczynności tarczycy (w tym zapalenia tarczycy), przy czym niedoczynność tarczycy może się rozwijać po wcześniejszej nadczynności tarczycy. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed leczeniem i okresowo w trakcie leczenia, zgodnie ze wskazaniami wynikającymi z oceny klinicznej. Immunologiczną niedoczynność i nadczynność tarczycy (w tym zapalenie tarczycy) należy leczyć w sposób zalecany w punkcie 4.2 ChPL.

Niedoczynność nadnerczy

U pacjentek otrzymujących dostarlimab występowały przypadki immunologicznej niedoczynności nadnerczy. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych niedoczynności nadnerczy. W przypadku objawowej niedoczynności nadnerczy, pacjentki należy leczyć w sposób zalecany w punkcie 4.2 ChPL.

Immunologiczne zapalenie nerek

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie nerek (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia zmian czynności nerek i w razie ich wystąpienia należy u nich dokonać modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosować kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wysypka immunologiczna

U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano występowanie wysypki immunologicznej, w tym pemfigoidu (patrz punkt 4.8). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wysypki. Schorzenia przebiegające z nadmiernym złuszczeniem się skóry należy leczyć w sposób zalecany w punkcie 4.2 ChPL. U pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 opisywano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka.

Należy zachować ostrożność, gdy rozważa się zastosowanie dostarlimabu u pacjentki, u której wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi.

Ból stawów o podłożu immunologicznym

U pacjentek stosujących dostarlimab obserwowano ból stawów o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu stawów. Podejrzanie wystąpienia bólu stawów o podłożu immunologicznym należy potwierdzić i wykluczyć inne przyczyny. Postępowanie powinno obejmować modyfikację leczenia dostarlimabem i podanie kortykosteroidów (patrz punkt 4.2 ChPL).

Inne immunologiczne działania niepożądane

Charakterystyka produktu leczniczego –Jemperli (dostarlimab)

Ze względu na mechanizm działania dostarlimabu mogą wystąpić inne potencjalnie wynikające z zaburzeń układu immunologicznego działania niepożądane, w tym zdarzenia potencjalnie ciężkie [np. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza]. Do istotnych klinicznie immunologicznych działań niepożądanych opisywanych u mniej niż 1% pacjentek stosujących monoterapię dostarlimabem w badaniach klinicznych należą zapalenie mózgu, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego i zapalenie błony naczyniowej oka. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych immunologicznych działań niepożądanych i w razie ich wystąpienia należy zastosować leczenie opisane w punkcie 4.2. U pacjentek leczonych inhibitorami PD-1, po wprowadzeniu tych leków do obrotu, obserwowano odrzucanie przeszczepów narządów mięszszowych. Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięszszowych. U pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.

Zgon i inne ciężkie powikłania mogą wystąpić u pacjentek poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (ang. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) przed i po leczeniu przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1 lub PD-L1. Do powikłań związanych z przeszczepem należą: nadostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GvHD), ostra GvHD, przewlekła GvHD, choroba zarostowa żył wątrobowych po kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności i zespół gorączkowy wymagający podawania steroidów (bez zidentyfikowanej przyczyny zakaźnej). Te powikłania mogą wystąpić pomimo zastosowania leczenia interwencyjnego w okresie pomiędzy hamowaniem PD-1 lub PD-L1, a wykonaniem allogenicznego HSCT. Należy zastosować ścisłą obserwację pacjentki w celu wykrycia objawów wskazujących na powikłania związane z przeszczepem i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie w razie ich wystąpienia. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1 lub PD-L1 przed lub po allogenicznym HSCT.

Reakcje związane z infuzją

Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać reakcje związane z infuzją, które mogą być ciężkie (patrz punkt 4.8 ChPL). W razie wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.2 ChPL).

Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniu GARNET wykluczono pacjentek spełniających następujące kryteria: ocena stanu sprawności w skali ECOG ≥ 2 ; niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; inne nowotwory złośliwe w okresie ostatnich 2 lat; niedobór odporności lub stosowanie leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 7 dni; aktywne zakażenie HIV, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnego w okresie ostatnich 2 lat, z wyłączeniem hormonalnego leczenia zastępczego; choroba śródmiąższowa płuc w wywiadzie; otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 14 dni.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 500 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Jemperli jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje dotyczące finansowania przedstawia Tabela 26 w załączniku 10.4, natomiast opis warunków koniecznych do objęcia leczeniem w ramach programu lekowego w załączniku 10.5.

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dostarlimabum	Jemperli, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. 10 ml	1280.0, Dostarlimab	24173,91	26107,82	27674,29	27674,29	B.148.	bezpłatny	0

Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C – leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	23,00	24,84	26,33	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,17	C.16.	bezpłatny	0

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,17	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,34	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 mg Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,85	C.20.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,69	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzenia dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	1014.2, Doxorubicinum liposomatum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,61	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,88	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,88	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	roztworu do infuzji, 40 mg/ml Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcita- binum	190,00	205,20	217,51	188,89	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfami- dum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfami- dum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxe- lum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxe- lum	62,40	67,39	71,43	71,43	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxe- lum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxe- lum	125,00	135,00	143,10	143,10	C.47.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,03	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,06	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	roztworu do infuzji, 6 mg/ml Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	1036.0, Tamoxifenum	13,20	14,26	15,11	15,11	C.52.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	450,80	486,86	516,08	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2254,00	2434,32	2580,38	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,26	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,89	C.63.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbium p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine	1 kaps.	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,60	188,57	199,89	199,89	C.63.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbium	Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg Vinorelbine Alvo-gen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbium p.o.	465,60	502,85	533,02	533,02	C.63.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	2480,00	2678,40	2839,10	961,29	<1>C.86.b.; <2>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	1082.0, Trastuzumabum	839,70	906,88	961,29	961,29	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	1082.0, Trastuzumabum	2351,16	2539,25	2691,61	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	1082.0, Trastuzumabum	1157,00	1249,56	1324,53	961,29	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	2515,46	2716,70	2879,70	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	780,00	842,40	892,94	892,94	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	1082.0, Trastuzumabum	2610,00	2818,80	2987,93	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	1082.0, Trastuzumabum	830,00	896,40	950,18	950,18	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	1082.0, Trastuzumabum	2324,00	2509,92	2660,52	2660,52	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach listy aptecznej (załącznik A 1. – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	138,60	149,69	158,67	175,95	175,95	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	140,00	151,20	160,27	177,55	175,95	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	4,80
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	193,50	208,98	221,52	238,80	175,95	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub	ryczałt	66,05

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Estradioli valerias + Medroxyprogesteroni acetatas	Divina, tabl., 2 mg, 2+10 mg	21 szt.	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	8,96	9,68	10,26	14,59	14,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,38
Medroxyprogesteroni acetatas	Provera, tabl., 10 mg	30 szt.	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	12,70	13,72	14,54	18,96	16,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	7,56
Medroxyprogesteroni acetatas	Provera, tabl., 5 mg	30 szt.	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	6,17	6,66	7,20	9,70	8,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,00
Megestrolu acetatas	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Megestrolu acetas	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetas	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetas	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacie płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	9,10	9,83	10,42	15,55	15,55	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	13,20	14,26	15,11	20,24	20,24	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 29. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium substancją czynną <i>dostarlimab</i>.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geqIIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2) wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 3) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 6) wiek 18 lat i powyżej; 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 8) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. Dostarlimab</p> <p>Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5).</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki. Dostalimab należy trwale odstawić, jeśli uszkodzenie wątroby nie ulegnie poprawie do co najmniej 1. stopnia według NCI-CTC w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki, a dawka kortykosteroidów nie może być zmniejszona do 10 mg lub mniej prednizolonu na dobę w ciągu 12 tygodni lub równoważnej dawki na dobę w ciągu 12 tygodni lub jakakolwiek reakcji NCI-CTC stopnia 3 lub wyższego.</p> <p>Pozostałe szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>12) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni dostarlimabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		<p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej;</p> <p>6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT);</p> <p>7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT);</p> <p>8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</p> <p>9) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.</p>
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>2.2. Monitorowanie skuteczności</p> <p>1) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy.</p> <p>2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p> <p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</p> <p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p>
<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>upływie 4 tygodni;</p> <p>3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</p> <p>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>		<p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

**Keytruda
(pembrolizumab)**

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 (dMMR)

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 30. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium substancją czynną <i>dostarlimab</i> albo <i>pembrolizumab</i></p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geqIIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2) niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (w przypadku <i>pembrolizumabu</i>) 3) wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability high</i>, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 7) wiek 18 lat i powyżej; 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.2. Dostarlimab</p> <p>Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5).</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki. Dostarlimab należy trwale odstawić, jeśli uszkodzenie wątroby nie ulegnie poprawie do co najmniej 1. stopnia według NCI-CTC w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki, a dawka kortykosteroidów nie może być zmniejszona do 10 mg lub mniej prednizolonu na dobę w ciągu 12 tygodni lub równoważnej dawki na dobę w ciągu 12 tygodni lub jakakolwiek reakcji NCI-CTC stopnia 3 lub wyższego.</p> <p>Pozostałe szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>1.3. Pembrolizumab</p> <p>Zalecana dawka <i>pembrolizumabu</i> u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, ft3 i ft4; 9) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.3. Monitorowanie bezpieczeństwa</p>

Keytruda
(*pembrolizumab*)

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 (dMMR)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych le- czeniem; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podsta- wie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie te- rapii; 11) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktu- alną ChPL; 12) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do te- rapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 13) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.	zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).	10) morfologia krwi z rozmazem; 11) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 12) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 13) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagina- nowej (AST); 14) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośred- nej; 15) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 16) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 17) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 18) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pa-
 cjenci, którzy byli leczeni dostarlimabem albo pembrolizuma-
 bem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjąt-
 kiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem,
 że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji
 do programu lekowego.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego
 decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z
 kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu

Dostarlimab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3
 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez
 pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.

Pembrolizumab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co
 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności
 od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3
 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.

2.4. Monitorowanie skuteczności

- 3) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych
 okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące
 przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy.
- 4) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań
 klinicznych.

Keytruda
 (pembrolizumab)

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 (dMMR)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>9) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>10) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni;</p> <p>11) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</p> <p>12) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>13) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia.</p> <p>14) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>15) okres ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>		<p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ul style="list-style-type: none"> 4) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 5) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 6) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Keytruda
(pembrolizumab)

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 (dMMR)

10.7 Skale i kwestionariusze

10.7.1 EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) jest narzędziem służącym do oceny jakości życia u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Składa się z 30 podpunktów obejmujących domenę oceniającą 5 obszarów funkcjonalnych pacjentów (rola społeczna, funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, emocjonalne oraz społeczne), domenę oceniającą występowanie objawów (zmęczenie, nudności/wymioty oraz ból), 6 pojedynczych pytań dotyczących występowania dodatkowych objawów (duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków) oraz 2 pytań oceniających ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL). Pierwsze siedem początkowych pytań (obejmujących funkcjonowanie fizyczne oraz rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w siedmiopunktowej skali (1 – bardzo zły, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty w czteropunktowej skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (*Dancey 2004, O'Malley 2022*).

Minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID; z ang. *Minimal Clinically Important Difference/Minimal Important Difference*) w skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oceniono w dostępnej literaturze naukowej na >5 punktów w populacji chorych na raka endometrium (*Salehi 2018*) lub, wyłącznie w odniesieniu do skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL, z ang. *Global Health Status/Quality Of Life*) – na ok. 3 punkty, wg oceny w szerszej populacji chorych onkologicznie (*Hong 2013*).

10.7.2 EuroQol EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W kwestionariuszu EQ-5D-3L ankietowana osoba może ocenić każdy z wymiarów na od 1 (bardzo duże nasilenie trudności) do 3 punktów (brak trudności). Na podstawie wyników punktowych oceny pacjentów generowany jest wykorzystywany w ocenach ekonomicznych indeks użyteczności (*utility index*) wyrażany jako liczba w zakresie od 0 (zgon) do 1 (idealny stan zdrowia).

Chorzy określają swój stan zdrowia również przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości od 0 do 100 punktów, gdzie wartość 100 oznacza najlepszy wyobraźalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia (*Brooks 1996, O'Malley 2022*).

Wielkość MCID dla zmian w kwestionariuszu EQ-5D oceniono na, w zależności od wyboru testu referencyjnego, od 0,06 do 0,08 pkt dla zmiany wskaźnika EQ index oraz 7 pkt dla zmiany w skali VAS (*Pickard 2007, Pickard 2010*).

10.7.3 RECIST v1.1

Kryteria RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) zostały opracowane przez Grupę Roboczą RECIST i stanowią aktualizację wcześniejszych wytycznych oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie (RECIST v1.0).

Zgodnie z kryteriami, zmiany nowotworowe klasyfikuje się jako zmiany mierzalne lub niemierzalne. Guz nowotworowy należy uznać za zmianę mierzalną, jeśli jego najdłuższy wymiar stwierdzony w badaniu TK lub w badaniu klinicznym wynosi ≥ 10 mm, lub ≥ 20 mm w badaniu RTG klatki piersiowej. Zajęte węzły chłonne są uznawane za zmiany mierzalne, jeśli w pomiarze wykonanym w badaniu TK wymiar w osi krótkiej wynosi ≥ 15 mm. Jako niemierzalne uznawane są pozostałe zmiany nowotworowe, w tym guzy o najdłuższym wymiarze < 10 mm, zajęte węzły chłonne z wymiarem w osi krótkiej od 10 do < 15 mm oraz zmiany prawdziwie niemierzalne: nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, wodobrzusze, wysięk opłucnowy lub osierdziowy, choroba zapalna piersi, nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych, masy nowotworowe w jamie brzusznej, powiększenie narządów mięsnych jamy brzusznej stwierdzone w badaniu przedmiotowym (bez możliwości pomiaru w badaniach obrazowych). Chorobę mierzalną definiuje się jako obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami opisanymi powyżej. Jako zmiany docelowe przyjmuje się do 5 największych zmian mierzalnych (do 2 zmian w jednym narządzie), które powinny być reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów (także zajęte, mierzalne węzły chłonne mogą stanowić zmiany docelowe). Wszystkie pozostałe zmiany nowotworowe należy przyjąć jako zmiany nie-docelowe.

Wszystkie pomiary należy wykonywać z zastosowaniem takiej samej techniki obrazowania, a najczęściej stosowaną metodą jest tomografia komputerowa. W celu obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie należy porównać sumę wymiarów obserwowanych zmian docelowych wyjściowo i po leczeniu. Dla zmian docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Odpowiedź częściowa (PR, z ang. *Partial Response*) definiowana jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.
- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o 5 mm oraz o $\geq 20\%$ w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów odnotowanej podczas badania lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej
- Choroba stabilna (SD, z ang. *Stable Disease*) definiowana jako brak zmiany sumy wymiarów zmian docelowych kwalifikujących się jako odpowiedź na leczenie lub progresja choroby.

W ocenie odpowiedzi na leczenie dla zmian nie-docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian nie-docelowych oraz normalizacja markerów nowotworowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz brak progresji choroby definiowane jako utrzymanie się ≥ 1 zmiany nie-docelowej i/lub utrzymywanie się podwyższonych wartości markerów nowotworowych
- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako jednoznaczne powiększenie zmian nie-docelowych lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej (*Eisenhauer 2008*).

10.7.4 iRECIST

Kryteria oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie iRECIST stanowią zmodyfikowaną wersję kryteriów RECIST 1.1, opracowaną na potrzeby badań klinicznych oceniających immunoterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów. Ogólne kryteria pozostały niezmienione i większość kategorii odpowiedzi na leczenie jest definiowana analogicznie jak wg kryteriów RECIST 1.1, w celu ich odróżnienia odpowiednie kategorie są opisywane z przedrostkiem „i” (oznaczający „immunologiczny”). Główną zmianą w kryteriach iRECIST jest wprowadzenie koncepcji „resetu”. Po stwierdzeniu w badaniu obrazowym progresji choroby, określanej jako „iUPD” (niepotwierdzona progresja choroby), wymagane jest, aby po 4-8 tygodniach powtórzyć badanie i na tej podstawie chorobę definiuje się jako: całkowitą odpowiedź (iCR), częściową odpowiedź (iPR), chorobę stabilną (iSD) lub potwierdzoną progresją chorobę

(iCPD). Nawet po wystąpieniu progresji choroby (iUPD) możliwe jest stwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilnej choroby, pod warunkiem wycofania się zmian (wg RECIST 1.1 wystąpienie progresji choroby wyklucza możliwość późniejszego zakwalifikowania choroby jako CR, PR lub SD). Do spełnienia kryteriów progresji choroby wymagane jest uwidocznienie progresji choroby (iUPD) oraz jej potwierdzenie (iCPD) w badaniu wykonanym po 4-8 tygodniach (wymagane jest uwidocznienie kolejnej zmiany nowotworowej lub dalsze zwiększanie zmiany, na podstawie której zakwalifikowano chorobę jako iUPD). (Seymour 2017).

10.7.5 imRECIST

Kryteria oceny odpowiedzi choroby nowotworowej opracowane na podstawie kryteriów RECIST 1.1. oraz irRC (*immune-related response criteria*) na potrzeby badań oceniających immunoterapeutyki (atezolizumab). W przeciwieństwie do oryginalnych kryteriów RECIST 1.1 w zmodyfikowanej wersji – imRECIST do stwierdzenia progresji choroby wymagane jest uwidocznienie w badaniu obrazowym powiększenia istniejących lub pojawienia się nowych zmian oraz potwierdzenie dalszego zwiększania zmian w kolejnym badaniu, wykonanym po ≥ 4 tygodniach (wg RECIST 1.1 potwierdzenie progresji nie jest wymagane). Brak powiększenia zmian lub ich zmniejszenie odnotowane w badaniu potwierdzającym pozwalają na rozpoznanie stabilnej choroby lub odpowiedzi na leczenie, nawet po uwidocznieniu progresji radiologicznej. Definicja progresji choroby i ocena obciążenia chorobą nowotworową są analogiczne jak w kryteriach irRC – w ocenie sumy wymiarów nowotworu brane są pod uwagę wyłącznie zmiany mieralne, a zmiany niemierzalne wykorzystywane są jedynie w definiowaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie (Hodi 2018).

10.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OPIS]	opis skal i kwestionariuszy
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	17
Tabela 2. Histopatologiczny podział raków endometrium (<i>PTGO 2023</i>).....	19
Tabela 3. Molekularna klasyfikacja raków endometrium (<i>PTGO 2023</i>).	22
Tabela 4. Grupy prognostyczne raka endometrium (<i>ESGO/ESTRO/ESP 2021</i>).	24
Tabela 5. Szacunkowa zapadalność i zachorowalność na raka endometrium na świecie w 2020 r. (<i>GLOBOCAN 2020</i>).	25
Tabela 6. Zapadalność i zachorowalność na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce 2020 r. (<i>KRN 2023</i>).	26
Tabela 7. Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54, wraz z podkodami (<i>AOTMiT AWA 134/2022</i>).	27
Tabela 8. Absencja chorobowa pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2023</i>).	29
Tabela 9. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C54 (<i>ZUS 2023</i>).	29
Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2023</i>).	30
Tabela 11. Wskazania rejestracyjne immunoterapeutyków dopuszczonych do stosowania w leczeniu raka endometrium, w tym z MSI-H/ dMMR.	34
Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	38
Tabela 13. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej – chore na EC z MSI-H/dMMR.	48
Tabela 14. Opis ocenianej interwencji – KEYTRUDA (pembrolizumab).	51
Tabela 15. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	67
Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego KEYTRUDA.	68
Tabela 17. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	76
Tabela 18. Kryteria PICOS zastosowane w wyszukiwaniu badań oceniających pembrolizumab.	78
Tabela 19. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2009 r. (<i>PTGO 2023</i>).....	83
Tabela 20. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 1971 r. (<i>PTOK 2013</i>).	83
Tabela 21. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2023 r. (<i>Berek 2023</i>).....	84
Tabela 22. Klasyfikacja TNM raka endometrium (<i>NCCN 1.2024</i>).....	85
Tabela 23. Stopnie zaawansowania raka endometrium wg klasyfikacji TNM (<i>NCCN 1.2024</i>).	86
Tabela 24. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	87
Tabela 25. Opis komparatora – Jemperi (dostarlimab).	90

Tabela 26. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023).	100
Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C – leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do MZ 11/12/2023).	100
Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach listy aptecznej (załącznik A 1. – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym do MZ 11/12/2023).	116
Tabela 29. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023).	120
Tabela 30. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”	123

Spis Wykresów

Wykres 1. Uproszczony algorytm ProMisE (<i>PTGO 2023, Alexa 2021</i>).....	21
Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce w latach 2000-2020 (<i>KRN 2023</i>).	26
Wykres 3. Liczba przypadków raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (<i>GLOBOCAN 2020</i>).....	27
Wykres 4. Liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (<i>GLOBOCAN 2020</i>).....	27

Piśmiennictwo

- Aaronson 2014** Aaronson NK, Mattioli V, Minton O, Weis J, Johansen C, Dalton SO, Verdonck-de Leeuw IM, Stein KD, Alfano CM, Mehnert A, de Boer A, van de Poll-Franse LV. Beyond treatment - Psychosocial and behavioural issues in cancer survivorship research and practice. *EJC Suppl.* 2014 Jun;12(1):54-64.
- Alexa 2021** Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 23;13(6):1478.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta/>
- AOTMiT AWA 134/2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.72.2022. Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.
- AOTMiT TLI 12/2022** Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Nr: 12/2022. Data ukończenia: 03.02.2022
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Jemperli 2023** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.72.2022. Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7932-134-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 12.12.2023 r.
- AWMSG/AWTTC 2022** AWMSG/AWTTC. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 5 mg/mL concentrate for solution for infusion. Reference numer: 4945. Date of issue: 30/09/2022.
Dostępne on-line pod adresem <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda19/>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Banning 2023** Banning K, Fucinari J, Fielder A, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Schwartz AG, Wallbillich JJ, Cote ML. Quality of life in endometrial cancer survivors by grade of disease. *Cancer Med.* 2023 Jun;12(12):13675-13686.
- Berek 2023** Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Aug;162(2):383-394. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Oct 6;: PMID: 37337978.

- BGCS 2022** Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie E, Drew Y, Durrant L, Forrest J, Fotopoulou C, Gajjar K, Ganesan R, Gupta J, Hughes J, Miles T, Moss E, Nanthakumar M, Newton C, Ryan N, Walther A, Taylor A. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Mar;270:50-89.
- BIA Jemperli 2022** HTA Consulting. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR-MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu zawierającego platynę. Analiza wpływu na budżet. Kraków – sierpień 2022. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7932-134-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 12.12.2023 r.
- Biete 2017** Biete A, Holub K. Haemoglobin monitoring in endometrial cancer patients undergoing radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2017 Dec;19(12):1518-1523.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Bruner 2007** Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spirtos NM. Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Qual Life Res.* 2007 Feb;16(1):89-100.
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (KEYTRUDA). Indication: For the treatment of adult patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient endometrial cancer whose tumours have progressed following prior therapy and who have no satisfactory alternative treatment options, as monotherapy *Canadian Journal of Health Technologies.* February 2023; Volume 3, Issue 2.
- Chen 2022** Chen J, Zou Q, Chen X, Liu X, Ding S, Mo Y, Yao S. Quality of life in patients with endometrial carcinoma: A Longitudinal Study. *Nurs Open.* 2022 May;9(3):1815-1821.
- Chmyłko 2010** Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010
- ChPL Jemperli 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli z dnia 7.12.2023 r. – EMEA/H/C/005204/II/0023. Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- ChPL KEYTRUDA 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 11.12.2023 r. - EMEA/H/C/003820 - II/0138. Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm> (dokument ten jest dostępny również na stronie EMA, od dnia 11.01.2024 r.)
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Dizon 2009** Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, DiSilvestro P, Alvarez RD. (2009) Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *JCO* 27(19):3104–3108.

- Eisenhauer 2008** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 8.11.2023 r.
- ESGO/ES-TRO/ESP 2021** Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39.
- ESMO 2022** Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giorelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-877.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 8.11.2023 r.
- Ferrandina 2014** Ferrandina G, Petrillo M, Mantegna G, Fuoco G, Terzano S, Venditti L, Marcellusi A, De Vincenzo R, Scambia G. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: a 2-year prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):518-25.
- Fracasso 2006** Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, Rose PG. (2006) Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 103(2):523–526.
- Garcia 2008** Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. (2008) A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 111(1):22–26.
- GLOBOCAN 2020** GLOBOCAN. Opracowanie własne na podstawie danych udostępnionych on-line pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=who&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=24&type=0&statistic=1&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1
Data ostatniego dostępu: 13.11.2023 r.
- Globocan 2020a** World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Globocan 2020, Poland. Dostęp on line pod adresem:

- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>. Data ostatniego dostępu: 22.11.2023 r.
- Grant 2023** Grant CR, Chiao EJ, Arter ZL, Johnson C, Tran T, Dayyani F, Tewari K, Vilchez V, Carmichael J, Cho M. Endometrial Adenocarcinoma with Discordant Microsatellite Stability Status Treated with First-Line Pembrolizumab: A Case Report and Narrative Review. *Am J Case Rep.* 2023 Jun 29;24:e939448.
- Green 2020** Green AK, Feinberg J, and Vicky Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020* ;40: 238-244
- HAS 2023** HAS. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS pembrolizumab KEYTRUDA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Nouvelle indication. Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19931_KEYTRUDA_MSI_PIC_EI_AvisDef_CT19931.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Hashmi 2019** Hashmi AA, Mudassar G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, Abu Bakar SM, Faridi N. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Sep 1;20(9):2601-2606.
- Heffernan 2022** Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U, Camejo HS, Knott C. Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. *Gynecologic Oncology.* 2022;166(2):317-325. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.011
- Henley 2018** Henley SJ, Miller JW, Dowling NF, Benard VB, Richardson LC. Uterine Cancer Incidence and Mortality - United States, 1999-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Dec 7;67(48):1333-1338. doi: 10.15585/mmwr.mm6748a1. PMID: 30521505; PMCID: PMC6329484.
- Herbst 2023** Herbst F, Dickman PW, Moberg L, Högberg T, Borgfeldt C. Increased incidence and improved survival in endometrial cancer in Sweden 1960-2014: a population-based registry survey. *BMC Cancer.* 2023 Mar 27;23(1):276. doi: 10.1186/s12885-023-10746-0. PMID: 36973669; PMCID: PMC10045609.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hodi 2018** Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, Powles T, Smith D, Hoos A, McKenna C, Beyer U, Rhee I, Fine G, Winslow N, Chen DS, Wolchok JD. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 20;36(9):850-858. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341833.
- Hong 2013** Hong F, Bosco JL, Bush N, Berry DL. Patient self-appraisal of change and minimal clinically important difference on the European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 before and during cancer therapy. *BMC Cancer.* 2013 Mar 28;13:165.

- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en/>
Data ostatniego dostępu: 03.11.2023 r.
- ICD-11 2023** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2023 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-76] Pembrolizumab (Endometriumkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.11.2022
Dostępne on-line pod adresem <https://www.iqwig.de/projekte/a22-76.html>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Kavun 2023** Kavun A, Veselovsky E, Lebedeva A, Belova E, Kuznetsova O, Yakushina V, Grigoreva T, Milyko V, Fedyanin M, Ivanov M. Microsatellite Instability: A Review of Molecular Epidemiology and Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 13;15(8):2288.
- KRN 2023** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne on-line pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Kurnit 2019** Kurnit KC, Westin SN, Coleman RL. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer*. 2019 Jul 1;125(13):2154-2163.
- Lorenzi 2020** Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw KL. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology*. 2020;2020:1-17. doi:10.1155/2020/1807929
- Manning-Geist 2022** Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, Paula ADC, Zhou QC, Ma W, Selenica P, Ceyhan-Birsoy O, Moukarzel LA, Hoang T, Gordhandas S, Rubinstein MM, Friedman CF, Aghajanian C, Abu-Rustum NR, Stadler ZK, Reis-Filho JS, Iasonos A, Zamarin D, Ellenson LH, Lakhman Y, Mandelker DL, Weigelt B. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clin Cancer Res*. 2022 Oct 3;28(19):4302-4311.
- Michalak 2020** Michalak M, Warenczak Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. Adjuvant therapy for early endometrial cancer — who benefits the most from a radiation therapy? *Ginekol Pol*. 2020;91(1):6-12. doi:10.5603/GP.2020.0003
- Miller 2002** Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. (2002) A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 87(3):247–251.
- Morice 2016** Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
- Muggia 2002** Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. (2002) Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 20(9):2360–2364.

- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 1.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 1.2024 — September 20, 2023
- NCI 2020** National Cancer Institute. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)—Patient Version. Updated: November 13, 2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- NICE 2023** NICE. Pembrolizumab for previously treated endometrial, biliary, colorectal, gastric or small intestine cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA914]. Published: 20 September 2023.
Dostępne on-line pod adresem <https://www.nice.org.uk/guidance/ta914/resources/pembrolizumab-for-previously-treated-endometrial-biliary-colorectal-gastric-or-small-intestine-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82615487137477>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- O'Malley 2022** O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileskin L, Amonkar M, Yao L, Jin F, Norwood K, Maio M. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol.* 2022 Aug;166(2):245-253.
- PBAC 2022** PBAC. PEMBROLIZUMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, KEYTRUDA®. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting with March 2023 Addendum.
Dostępne on-line pod adresem <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/pembrolizumab-ec-psd-03-2022-03-2023.pdf>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:4.
- Pickard 2010** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2010 Jan 13;8:4. doi: 10.1186/1477-7525-8-4. Erratum for: *Health Qual Life Outcomes.* 5:70. PMID: PMC2821368.
- Prabhu 2023** Prabhu VS, Kelkar SS, Zhang J, Ogando YM, Miles N, Marth C. 2022-RA-702-ESGO Real-world treatment patterns and outcomes in recurrent or advanced endometrial cancer patients initiating 1st-line systemic therapy in Europe: a retrospective chart review study. In:

- Endometrial Cancer. BMJ Publishing Group Ltd; 2022:A104.2-A105. doi:10.1136/ijgc-2022-ESGO.227
- PTAC 2021** PTAC. Pembrolizumab (Keytruda). Funding requested for: Unresectable or metastatic cancers with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) that have progressed after receiving previous treatment. Nov 2021.
Dostępne on-line pod adresem <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P00000ANEXw/p001563>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- PTGO 2017** Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L, Bidziński M, Jach R, Misiek M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Mądry R, Sawicki W, Wicherek Ł, Basta A. (2017) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology* 15(1):34–44.
- PTGO 2023** Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidzinski M, Sawicki W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023). *J. Clin. Med.* 2023; 12: 1480
- PTOK 2013** Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Brębowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- Salehi 2018** Salehi S, Brandberg Y, Åvall-Lundqvist E, Suzuki C, Johansson H, Legerstam B, Falconer H. Long-term quality of life after comprehensive surgical staging of high-risk endometrial cancer - results from the RASHEC trial. *Acta Oncol.* 2018 Dec;57(12):1671-1676.
- SEOM/GEICO 2022** Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022 Apr;24(4):625-634.
- Seymour 2017** Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancy J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
- SITC 2023** Disis ML, Adams SF, Bajpai J, Butler MO, Curiel T, Dodt SA, Doherty L, Emens LA, Friedman CF, Gatti-Mays M, Geller MA, Jazaeri A, John VS, Kurnit KC, Liao JB, Mahdi H, Mills A, Zsiros E, Odunsi K. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. *J Immunother Cancer.* 2023 Jun;11(6):e006624. doi: 10.1136/jitc-2022-006624. Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2023 Jun;11(6):1.
- SMC 2023** SMC. Pembrolizumab (Keytruda). SMC ID: SMC2589. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-msi-hdmmr-full-smc2589/>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.

- Toboni 2023** Toboni MD, Wu S, Farrell A, Xiu J, Ribeiro JR, Oberley MJ, Arend R, Erickson BK, Herzog TJ, Thaker PH, Powell MA. Differential outcomes and immune checkpoint inhibitor response among endometrial cancer patients with MLH1 hypermethylation versus MLH1 "Lynch-like" mismatch repair gene mutation. *Gynecol Oncol.* 2023 Oct;177:132-141.
- Tuninetti 2023** Tuninetti V, Pace L, Ghisoni E, Quarà V, Arezzo F, Palicelli A, Mandato VD, Geuna E, Cormio G, Biglia N, Borsotti L, Gallo S, Ferrero A, Jacomuzzi E, Fuso L, Pezua Sanjinez JOS, Puppo A, Caglio A, Rognone C, Turinetto M, Scotto G, Di Maio M, Valabrega G. Retrospective Analysis of the Correlation of MSI-h/dMMR Status and Response to Therapy for Endometrial Cancer: RAME Study, a Multicenter Experience. *Cancers (Basel).* 2023 Jul 15;15(14):3639.
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Warszawa 2015.
- Wilczyński 2023** Wilczyński M, Malinowski A. Diagnostyka przy podejrzeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekologia po Dyplomie.* 2023; 6. Dostępne on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/39693,diagnostyka-przy-podejrzeniu-raka-blony-sluzowej-trzonu-macicy>
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.
- ZUS 2023** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>.
Data ostatniego dostępu: 30.01.2024 r.