

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W SKOJARZENIU  
Z KARBOPLATYNĄ I PAKLITAKSELEM W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB  
NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H**

Wersja 2.0



## HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 25.03.2024

W dniu 11 września 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.42.2024.4.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

cel analizy problemu decyzyjnego, definiowanie problemu decyzyjnego, aktualna praktyka kliniczna

[REDACTED]

problem zdrowotny, finansowanie, rekomendacje finansowe, analiza wytycznych praktyki klinicznej

Marta Małysz

problem zdrowotny, charakterystyka produktów leczniczych

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**GSK Services Sp. z o.o.**  
ul. Rzymowskiego 53,  
02-697 Warszawa

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. WSTĘP</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów	9
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b>	<b>12</b>
2.1. Definicja i klasyfikacja	12
2.2. Epidemiologia	15
2.3. Czynniki ryzyka	20
2.4. Obraz kliniczny	20
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania	21
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	25
2.7. Leczenie	26
2.7.1. Ogólne zasady postępowania u pacjentek z rakiem endometrium	26
2.7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w guzach litych	29
2.8. Wytyczne praktyki klinicznej	32
<b>3. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH</b>	<b>36</b>
<b>4. REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	<b>38</b>
<b>5. PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE</b>	<b>41</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO</b>	<b>44</b>
6.1. Populacja docelowa	44
6.2. Interwencja	44
6.3. Komparatory	45
6.4. Metodyka	47
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I TECHNOLOGII OPCJONALNYCH</b>	<b>48</b>
7.1. Dostarlimab (Jemperli)	48
7.2. CTH	53
7.2.1. Paklitaksel	53
7.2.2. Karboplatyna	56
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>59</b>
<b>9. SPIS TABEL</b>	<b>63</b>
<b>10. SPIS WYKRESÓW</b>	<b>64</b>
<b>ANEKS A. BADANIE ANKIETOWE</b>	<b>65</b>

<b>ANEKS B.</b>	<b>NCCN – KATEGORIE POSZCZEGÓLNYCH BLOKÓW I ICH DEFINICJE .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEKS C.</b>	<b>LEKI FINANSOWANE W LECZENIU RAKA TRZONU MACICY .....</b>	<b>78</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BGCS</b>	Brytyjskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej ( <i>British Gynaecological Cancer Society</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CAR</b>	Karboplatyna ( <i>Carboplatin</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>dMMR</b>	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów ( <i>Deficient mismatch repair</i> )
<b>DCR</b>	Wskaźnik kontroli choroby ( <i>Disease control rate</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration of response</i> )
<b>DOS</b>	Dostarlimab
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESGO</b>	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej ( <i>European Society of Gynaecological Oncology</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Stowarzyszenie Onkologiczne ESMO ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>ESP</b>	Europejskie Stowarzyszenie Patologii ( <i>European Society of Pathology</i> )
<b>ESTRO</b>	Europejskie Stowarzyszenie Radiologii Onkologicznej ( <i>European Society Radiation Oncology</i> )

<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FIGO</b>	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów ( <i>fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> )
<b>GEICO</b>	Hiszpańska Grupa ds. Badań nad Rakiem Jajnika <i>Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer</i>
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>irRC</b>	Kryteria odpowiedzi związane z odpornością ( <i>immune-related Response Criteria</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylna droga podania leku
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LVSI</b>	Inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej ( <i>Lymphovascular space invasion</i> )
<b>MMR</b>	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów ( <i>Mismatch repair</i> )
<b>MSI</b>	Niestabilność mikrosatelitarna ( <i>Microsatellite instability</i> )
<b>MSI-H</b>	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna ( <i>Microsatellite instability-high</i> )
<b>NCCN</b>	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologiczne ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NSMP</b>	Brak określonego profilu molekularnego ( <i>No Specific Molecular Profile</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Objective Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PAC</b>	Paklitaksel

*(Paclitaxel)*

<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
<b>PD</b>	Progresja choroby <i>(Progressive Disease)</i>
<b>PD-1</b>	Białko receptorowe programowanej śmierci typu 1 <i>(Programmed cell death 1)</i>
<b>PDL-1</b>	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 <i>(Programmed cell death ligand 1)</i>
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji <i>(Progression-free survival)</i>
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie <i>(Partial Response)</i>
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych <i>(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)</i>
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(Serious adverse events)</i>
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby <i>(Stable Disease)</i>
<b>SEOM</b>	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologiczne <i>(Spanish Society of Medical Oncology)</i>
<b>SMC</b>	Szkocka Agencja HTA <i>(Scottish Medicine Consortium)</i>
<b>TCGA</b>	Międzynarodowy projekt w dziedzinie genetyki nowotworów <i>(The Cancer Genome Atlas Program)</i>
<b>TKI</b>	Inhibitor Kinazy Tyrozynowej <i>(Tyrosine Kinase Inhibitor)</i>
<b>USG</b>	Ultrasonografia <i>(Ultrasonography)</i>
<b>WHO</b>	Światowa organizacja zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

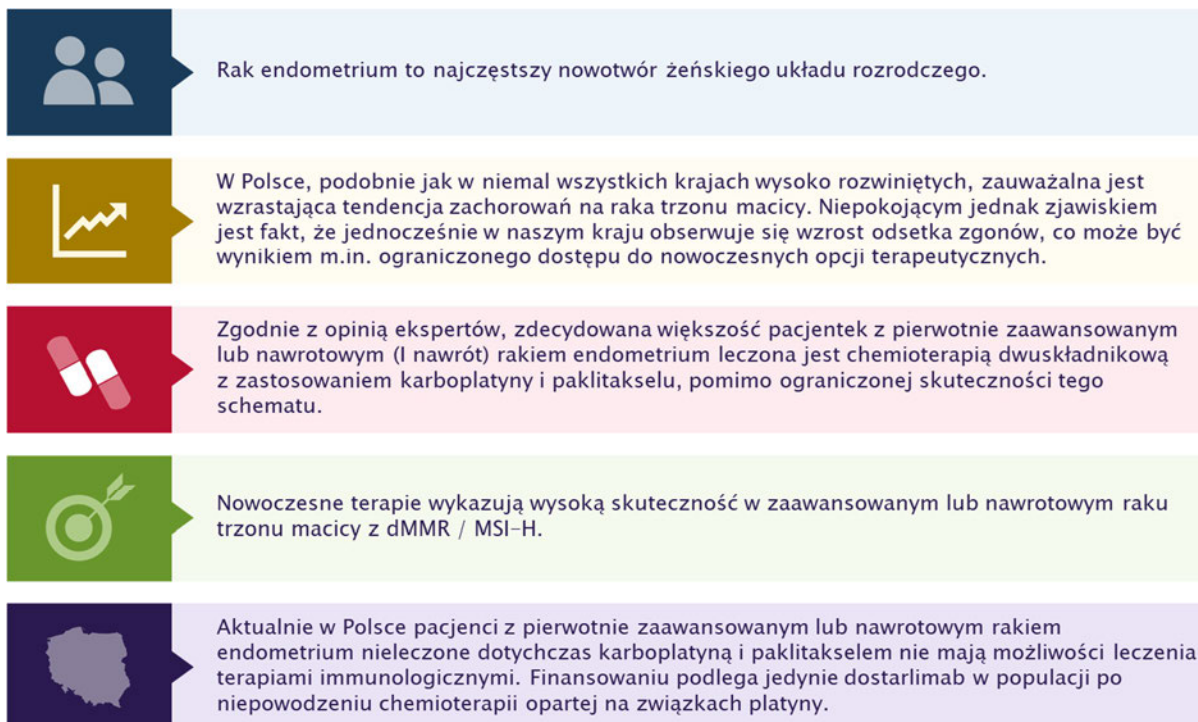
Celem analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest zaplanowanie analiz przeprowadzanych w ramach oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Jemperli® (dostarlimab, DOS) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR, ang. *carboplatin*) i paklitakselem (PAC, ang. *paclitaxel*) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (practice guidelines) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego dostarlimabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. przedstawienie aktualnej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania dostarlimabu wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
7. definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) na potrzeby HTA,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz na rzecz oceny technologii medycznej, ustawowo wymaganej do wnioskowania o finansowanie dostarlimabu ze środków publicznych.

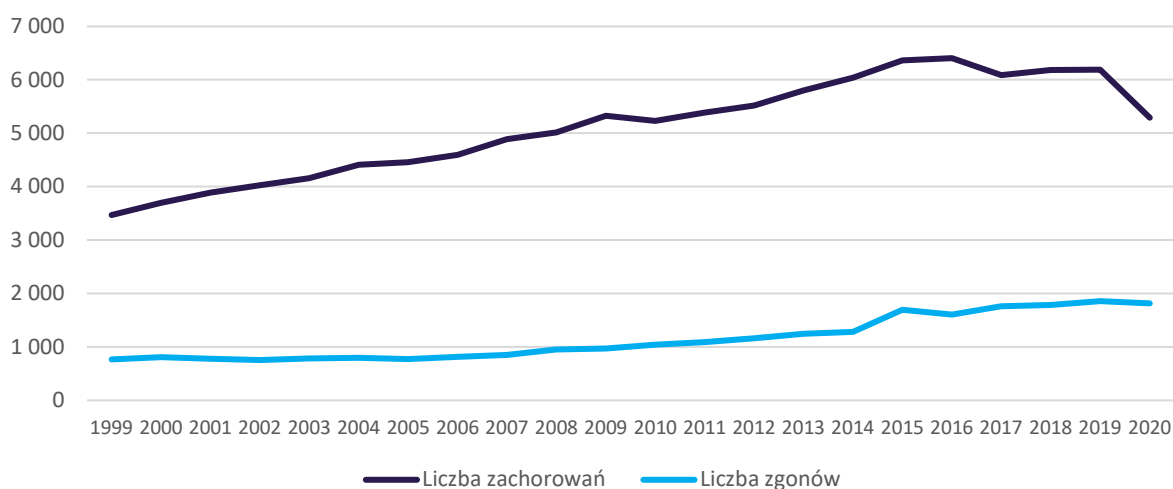


## 1.2. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów



Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem narządu rodnegu u kobiet oraz siódmą co do częstości przyczynę zgonów w Europie Zachodniej [1]. Aktualnie w Polsce diagnozuje się co roku 5000-6000 nowych przypadków złośliwych nowotworów trzonu macicy – jest to ponad dwukrotny wzrost w okresie 20 lat (Rysunek 1). Niepokojąco rośnie także śmiertelność związana z tym nowotworem, która według ekspertów związana może być między innymi z brakiem, nieoptymalnym lub nieadekwatnym leczeniem uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym, nieprawidłowej diagnostyki oraz braku dostępności do najnowszych opcji immunoterapii [1–3].

**Rysunek 1.**  
Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka endometrium w Polsce w latach 1999–2020 – dane KRN [4]



Większość nowotworów złośliwych endometrium diagnozuje się we wczesnych stadiach, dzięki temu mogą być skutecznie leczone i charakteryzują się ogólnie dobrym rokowaniem. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentek, u których zdiagnozowano chorobę zlokalizowaną, wynosi 95%. Jednak u kobiet, u których rozpoznano nowotwór w zaawansowanym stadium lub doszło do nawrotu, rokowania nie są optymistyczne, a 5-letni wskaźnik przeżycia nie przekracza 20% [5]. Taka diagnoza stanowi bardzo duże obciążenie, zarówno fizyczne w związku z koniecznością poddawania się intensywnej terapii systemowej związanej z wysoką toksycznością, jak i psychiczne. Nierzadko pacjentki tracą niezależność i samodzielność, zmuszone są zrezygnować z pracy i hobby oraz korzystać z pomocy członków rodziny lub opiekunów. Na obciążenie psychiczne szczególny wpływ ma także ograniczona dostępność do skutecznych opcji terapeutycznych, które pozwoliłyby na istotne wydłużenie życia, co potęguje poczucie wykluczenia oraz pozbawienia właściwej opieki zdrowotnej ze strony systemu [6, 7].

W populacji polskich pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium o niskim potencjale wyleczenia za pomocą radioterapii lub leczenia chirurgicznego, aktualne możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone, gdyż finansowaniu ze środków publicznych nie podlegają zalecane opcje immunoterapii. Wobec czego, pacjentki te są w zasadzie pozbawione możliwości skutecznego leczenia. Stosuje się u nich dwuskładnikową chemioterapię (CTH, ang. *chemotherapy*) z zastosowaniem CAR i PAC, natomiast dowody naukowe wskazują, że schemat ten przynosi suboptymalne efekty terapeutyczne, zwłaszcza w subpopulacji z dMMR/MSHI-H [8, 9]. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie do 24. mies. dla obecnie dostępnego schematu terapeutycznego w analizowanej populacji docelowej (I linia leczenia) wynosi zaledwie 13,2% [10–12]. Istnieje zatem **duża niezaspokojona potrzeba medyczna zapewnienia tej grupie pacjentek dostępu do skutecznych form terapii celowanej.**

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym łączącym się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Został on objęty refundacją w Polsce od 1 września 2023 roku w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, w populacji dorosłych kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSHI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia schematem zawierającym platynę (II linia leczenia) [13]. Najnowsze dowody naukowe wskazują, że lek ten, podawany w połączeniu z chemioterapią CAR/PAC może być skutecznie wykorzystany także w I linii leczenia tej populacji [10–12]. Schemat ten uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w lipcu 2023 [14]. Z kolei w grudniu 2023 r. pozytywną decyzję na temat dopuszczenia dostarlimabu w terapii skojarzonej z CAR/PAC wydała Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [15].

Biorąc pod uwagę, iż aktualnie polskie pacjentki z dMMR/MSI-H z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o niskim potencjale wyleczenia za pomocą radioterapii lub leczenia chirurgicznego (kandydatko do leczenia systemowego) mają dostęp jedynie do suboptymalnych opcji,

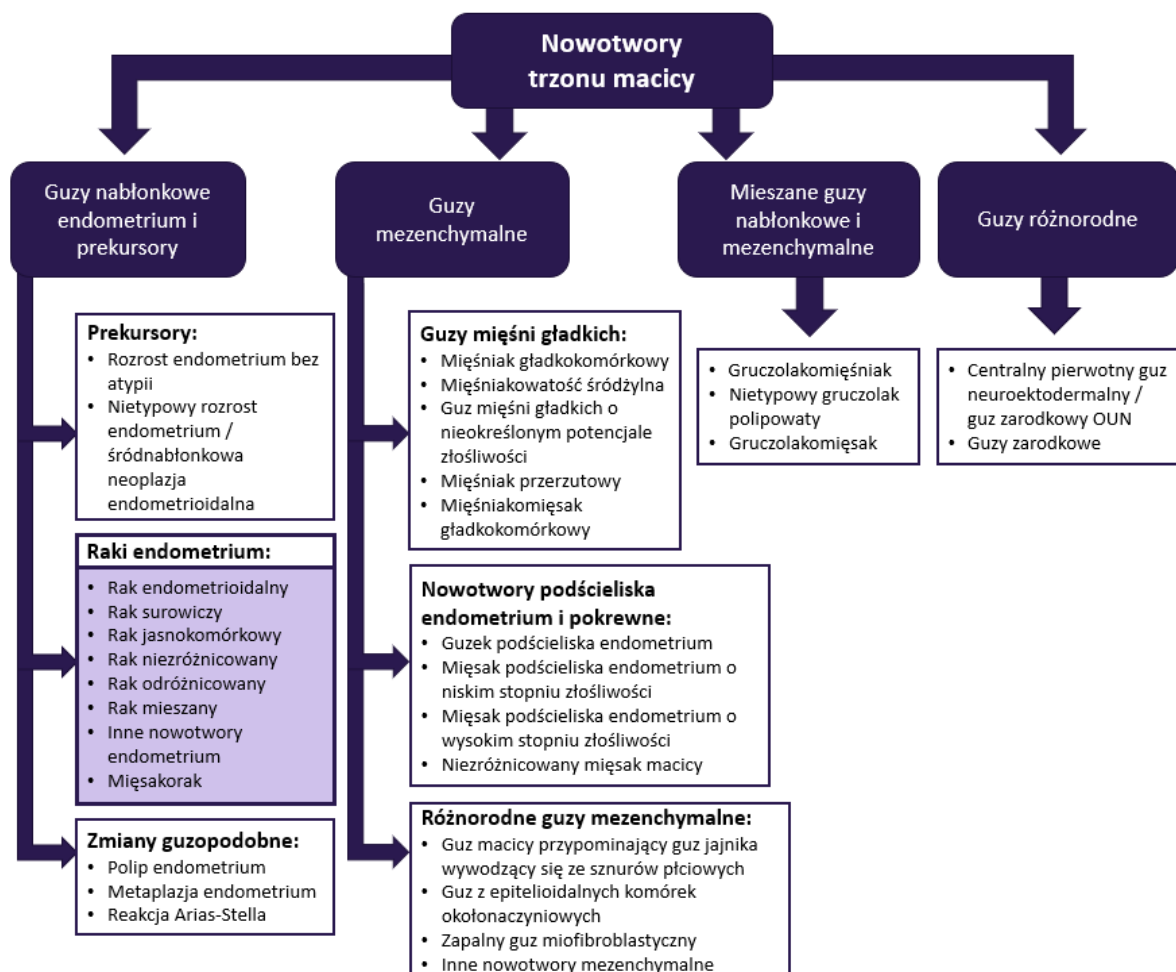
niedających szans na uzyskanie satysfakcjonujących efektów terapeutycznych, odpowiedź na ich bardzo duże niezaspokojone potrzeby medyczne i rozważenie refundacji nowoczesnych opcji immunoterapii zalecanych w wytycznych praktyki klinicznej wydaje się konieczna.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

Nowotwory trzonu macicy to heterogenna grupa chorób, w której wyróżnia się nowotwory o zróżnicowanym stopniu złośliwości, przebiegu klinicznym, rokowaniu i odmiennym postępowaniu terapeutycznym. Większość pierwotnych nowotworów złośliwych trzonu macicy rozwija się z komórek nabłonkowych (rak endometrium), pozostałe, o charakterze nienabłonkowym (m.in. mięsaki) to guzy z komórek zarodkowych lub komórek podścieliska<sup>1</sup> (Rysunek 2) [16].

Rysunek 2.  
Klasyfikacja WHO nowotworów trzonu macicy [16]



Kolorem jasnofioletowym oznaczono typy histologiczne będące przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu.

<sup>1</sup>Nowotwory nienabłonkowe nie stanowią przedmiotu rozważań w niniejszym opracowaniu.

**Rak endometrium** lub inaczej **rak błony śluzowej trzonu macicy**, który rozwija się w śluzówce wyściełającej wnętrze trzonu macicy, w ujęciu tradycyjnym, dzieli się na dwa typy:

- typ I – gruczolakorak endometrioidalny,
- typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny [17].

Typ I jest to rak estrogenozależny, charakteryzuje go wysokie zróżnicowanie, korzystne rokowanie i wrażliwość na leczenie hormonalne. Chorują na niego głównie kobiety w okresie okołomenopauzalnym, mające nadwagę i objawy hiperestrogenizmu, jako że etiopatogeneza tego nowotworu jest związana z nadmiernym działaniem estrogenów. Do tego typu zalicza się większość diagnozowanych nowotworów (około 80–90%). Typ II zazwyczaj jest związany z atrofią endometrium, brakiem wyżej wymienionych zaburzeń i gorszym rokowaniem. Dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia [17–21].

Postęp nauk medycznych i diagnostyki umożliwił wprowadzenie poszerzonej klasyfikacji raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym. Obecnie, w heterogenicznej grupie nowotworów endometrium, wyróżnia się 4 podtypy (Tabela 1) [16].

**Tabela 1.**  
Klasyfikacja raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym zaproponowana przez ekspertów TCGA [16]

Kategoria TCGA <sup>a</sup>	Klasyfikacja molekularna	Cechy kliniczne	Rokowanie
Ultramutacja POLE	POLEmut (około 7–9% przypadków raka endometrium)	Występuje u młodszych, często szczuplejszych kobiet	Bardzo korzystne (5-letnie przeżycie >96%)
Hipermutacja MSI	dMMR (około 26–30% przypadków raka endometrium)	Powiązane z zespołem Lyncha	Pośrednie
Niska liczba kopii	p53wt/NSMP (około 45–50% przypadków raka endometrium)	Często występuje u młodszych kobiet z wyższym BMI lub egzogennym estrogenem	Pośrednio korzystne
Wysoka liczba kopii	p53abn (około 13–18% przypadków raka endometrium)	Występuje u starszych, szczuplejszych kobiet; zwykle zaawansowane stadium	Niekorzystne (5-letnie przeżycie około 50%)

Kolorem jasnofioletowym oznaczono typ molekularny będący przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu TCGA (ang. *The Cancer Genome Atlas Program*) – międzynarodowy projekt w dziedzinie genetyki nowotworów; NSMP (ang. *no specific molecular profile*) – brak określonego profilu molekularnego  
a) Kolejność według częstości występowania

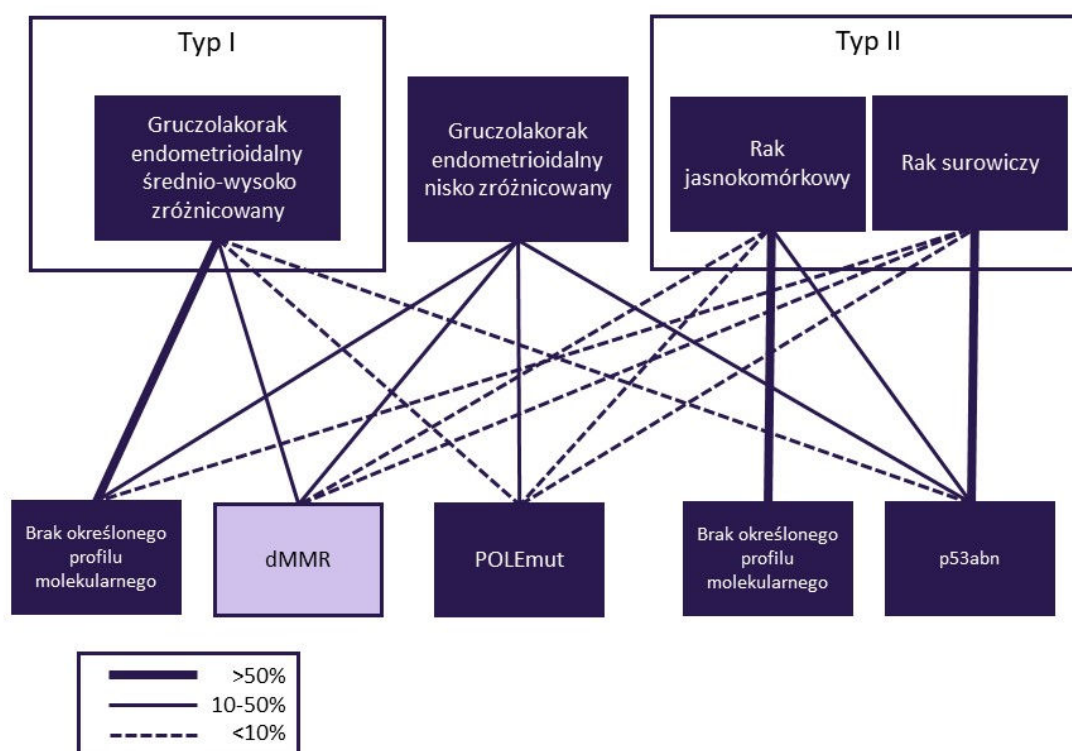
### Definicja dMMR/MSI-H

Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR, 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, 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, ang. *microsatellite instability*) [22]. Niestabilność

mikrosatelitarna (MSI) jest markerem fenotypu mutatorowego i polega na zmianie długości alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydowych [23]. W 1998 roku National Cancer Institute (USA) zdefiniował panel 5 markerów mono- lub dinukleotydowych do oznaczania MSI. **Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*)** jest diagnozowana, jeśli guz wykazuje niestabilność w co najmniej 2 z 5 markerów [24].

Nowotwory endometrium najczęściej rozwijają się z atypowych hiperplazji endometrium/ endometrioidalnej neoplazji śródnaślankowej i mogą być związane z każdym z czterech podtypów molekularnych opisanych powyżej. Rak surowicy endometrium i mięsakorak wywodzą się natomiast głównie z surowiczego wewnątrznaślankowego raka endometrium (Rysunek 3) [16].

**Rysunek 3.**  
Klasyfikacja typu I i II oraz związek z klasyfikacją histomorfologiczną i molekularną raka endometrium [16]



Kolorem jasnofioletowym oznaczono typ molekularny będący przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu. Grubość linii między ramkami wskazuje na odsetek nowotworów typu I lub typu II, które należą do odpowiednich podtypów molekularnych podanych poniżej. Należy zauważyć, że rak endometrium low-grade jest klasyfikowany przez niektórych autorów jako typ I raka endometrium, a przez innych jako typ II, dlatego też został przedstawiony w osobnej ramce [16].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak endometrium przypisany jest do kodu C54 (Tabela 2) [25].

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja nowotworów złośliwych trzonu macicy zgodnie z ICD-10 [25]**

Kod ICD-10	Jednostka chorobowa
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 <sup>a</sup>
C54.9	Trzon macicy, bliżej nieokreślony

a) Nowotwór, który przekracza (pokrywa) granice dwóch lub więcej podkategorii, i którego punkt wyjścia nie daje się określić

## 2.2. Epidemiologia

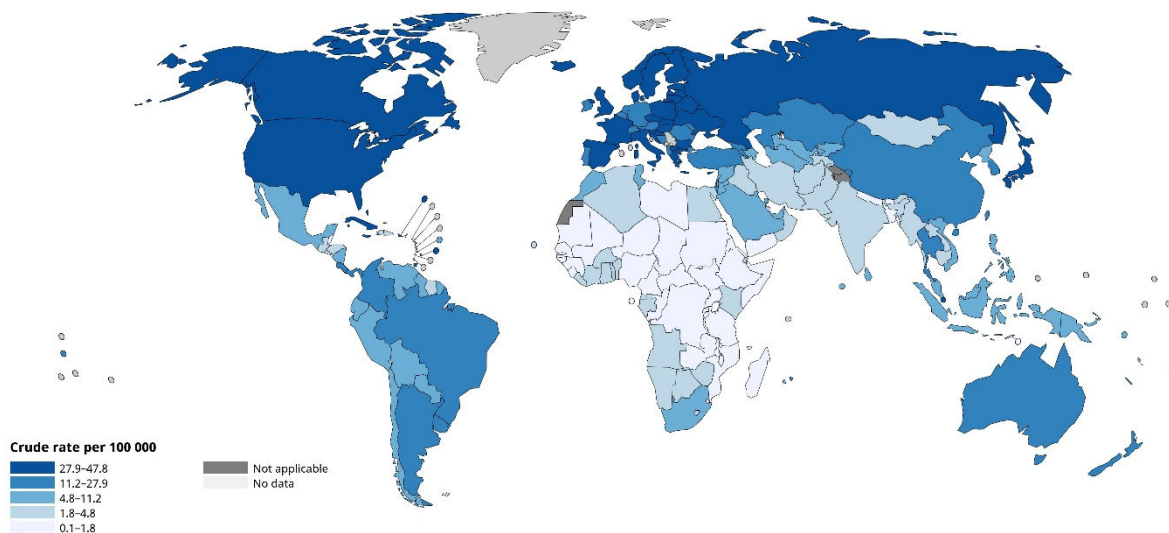
Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym na świecie, plasując się na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet ogółem [26]. W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2021 r. rak endometrium jest na trzecim miejscu pod względem częstości występowania wśród kobiet, za nowotworem piersi oraz płuc i co roku odpowiada za blisko 1650 zgonów wśród Polek [4].

### ŚWIAT I EUROPA

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN liczba nowych przypadków raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w roku 2022 na świecie wyniosła 420 368 przypadków, co odpowiada zapadalności na poziomie 10,7 na 100 tys. kobiet (współczynnik surowy, *crude rate*), przy czym najwyższe wartości współczynnik ten osiąga w krajach europejskich oraz w Ameryce Północnej (Rysunek 4). Liczbę zgonów oszacowano na poziomie kolejno 97 723 osób (współczynnik śmiertelności = 2,5 na 100 tys.). Według szacunków GLOBOCAN na świecie w 2022 r. żyło ok. 351 tys. kobiet z rakiem trzonu macicy [27].

**Rysunek 4.**  
**Zapadalność na nowotwór trzonu macicy na świecie (współczynniki surowe, *crude rate*); estymacja GLOBOCAN 2022 [27]**

**Crude rate per 100 000, Incidence, Females, in 2022**  
 Corpus uteri



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

**Cancer TODAY | IARC**  
<https://gco.iarc.who.int/today>  
 Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024  
 © All Rights Reserved 2024

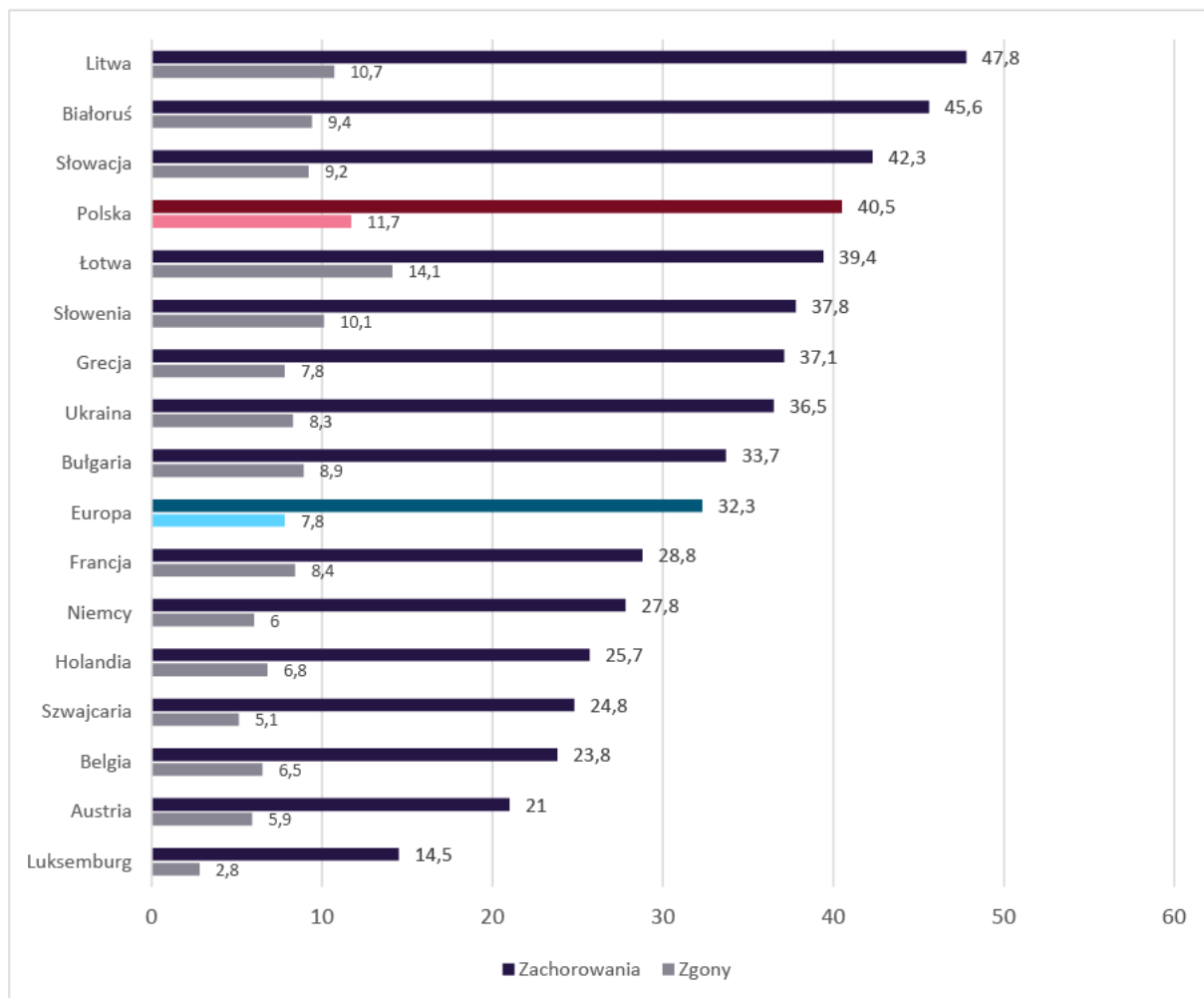
International Agency  
 for Research on Cancer  
 World Health  
 Organization

W 2022 r. surowy wskaźnik zachorowalności na raka trzonu macicy w Europie wyniósł 32,3 na 100 tys. osób, a wskaźnik śmiertelności 7,8 na 100 tysięcy osób (Wykres 1). Według raportu GLOBOCAN Polska zajmuje w Europie 5. miejsce pod względem zapadalności oraz 2. miejsce (za Łotwą) na liście najwyższych estymowanych współczynników śmiertelności związanej z tym nowotworem [27]. Należy jednocześnie zaznaczyć, że estymacje dla Polski nie pokrywają się z danymi rejestrowanymi i raportowanymi przez KRN, zgodnie z którymi zapadalność plasuje się na poziomie 30,69 na 100 tys. osób, natomiast śmiertelność wynosi 8,37 na 100 tys. osób (współczynnik surowy, dane za 2021 r.), a więc wskaźniki te osiągają niższe wartości niż estymowane przez GLOBOCAN [4].



**Wykres 1.**

**Zapadalność na raka trzonu macicy oraz śmiertelność w roku 2022 dla wybranych krajów Europy (współczynnik surowy; estymacja GLOBOCAN 2022) [27]**

**POLSKA**

Głównym źródłem aktualnych danych na temat zapadalności i umieralności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), według którego w Polsce, w 2021 roku zdiagnozowano 6024 nowych przypadków nowotworów złośliwych trzonu macicy, zaś liczba zgonów wyniosła 1647 (Wykres 2) [4]. Liczba chorych żyjących z rakiem endometrium w Polsce wzrosła w okresie ostatnich 20 lat blisko dwukrotnie. W roku 1999 liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C54 wynosiła 28 795, w roku 2019 natomiast była już o 93% wyższa i wyniosła 55 498 pacjentki [28].

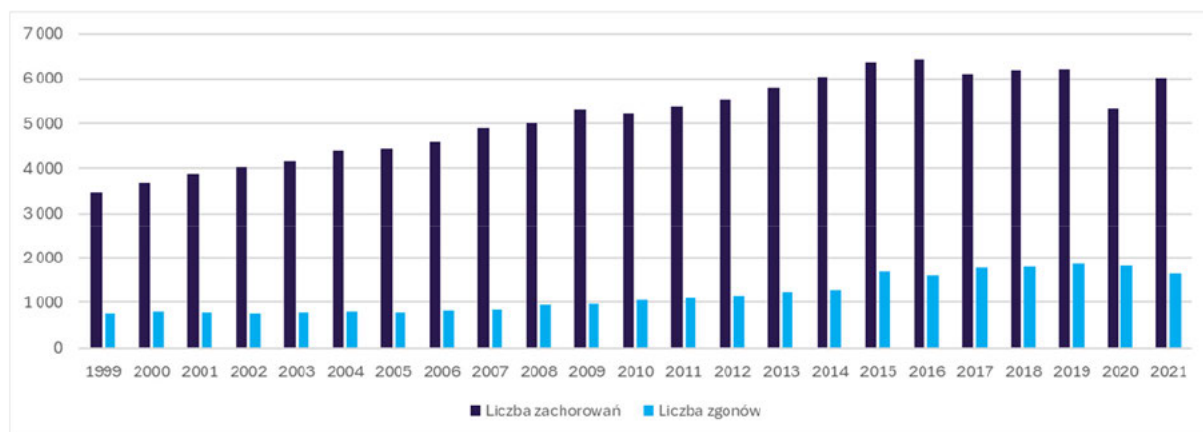
Zgodnie z ogólnoeuropejskim i ogólnoświatowym trendem, w ostatnich 20 latach w Polsce obserwowana jest rosnąca tendencja zachorowalności na raka trzonu macicy, przy czym od roku 2014 obserwuje się stabilizację liczby nowych przypadków na poziomie ok. 6 tys. rocznie. Zdaniem ekspertów, wzrost zachorowalności może być związany ze starzeniem się populacji, a także rozwojem chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca, otyłość i nadciśnienie, które są czynnikiem ryzyka raka trzonu macicy. Niepokojącym jest jednak fakt, iż jednocześnie obserwuje się zwiększający się odsetek

zgonów pacjentek chorujących na ten nowotwór, przeciwnie do większości innych krajów, gdzie obserwowany jest spadek albo stabilizacja współczynników umieralności [8, 29, 30].

Szczegółowe dane KRN na temat liczby nowych zachorowań i zgonów na raka endometrium (ICD-10: C54) w latach 1999–2021 przedstawiono poniżej (Wykres 2, Tabela 3, Tabela 4).

**Wykres 2.**

Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2021 – dane KRN (stan na dzień 26.08.2024) [4]



**Tabela 3.**

Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2021 – dane KRN (stan na dzień 26.08.2024) [4]

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
1999	3 467	17,45	12,09	2,06
2000	3 696	18,75	12,80	2,17
2001	3 888	19,72	13,29	2,26
2002	4 027	20,43	13,42	2,31
2003	4 155	21,09	13,71	2,35
2004	4 410	22,38	14,07	2,49
2005	4 454	22,61	14,12	2,45
2006	4 595	23,33	14,37	2,51
2007	4 890	24,82	15,06	2,62
2008	5 013	25,44	14,98	2,71
2009	5 327	27,00	15,81	2,83
2010	5 230	26,32	15,14	2,71
2011	5 390	27,12	15,28	2,81
2012	5 524	27,78	15,41	2,85
2013	5 791	29,15	15,84	2,97
2014	6 044	30,43	16,30	3,05
2015	6 357	32,03	16,92	3,17

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
2016	6 409	32,31	16,82	3,21
2017	6 093	30,72	15,95	2,97
2018	6 190	31,22	15,86	3,03
2019	6 201	31,29	15,69	3,01
2020	5 336	26,95	13,25	2,57
2021	6024	30,69	15,29	2,89

Tabela 4.  
Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2021 – dane KRN (stan na dzień 26.08.2024) [4]

Rok	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
1999	761	3,83	2,30	0,56
2000	808	4,10	2,36	0,62
2001	776	3,94	2,24	0,56
2002	757	3,84	2,18	0,56
2003	783	3,97	2,20	0,57
2004	794	4,03	2,17	0,58
2005	770	3,91	2,03	0,54
2006	814	4,13	2,17	0,57
2007	848	4,30	2,18	0,59
2008	952	4,83	2,42	0,64
2009	969	4,91	2,39	0,66
2010	1 042	5,24	2,50	0,70
2011	1 085	5,46	2,53	0,71
2012	1 162	5,84	2,73	0,76
2013	1 243	6,26	2,75	0,79
2014	1 280	6,44	2,73	0,81
2015	1 690	8,52	3,31	1,11
2016	1 600	8,07	3,20	1,02
2017	1 761	8,88	3,35	1,12
2018	1 781	8,98	3,31	1,13
2019	1 859	9,38	3,41	1,15
2020	1 811	9,15	3,25	1,11
2021	1 647	8,37	2,97	1,00

## LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej została oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej integralną część analiz HTA [31].

## 2.3. Czynniki ryzyka

Typowe czynniki ryzyka raka endometrium można podzielić na czynniki hormonalne, kliniczne lub genetyczne (Tabela 5) [18, 32–34].

Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą m.in. otyłość, nadciśnienie tętnicze czy występowanie cukrzycy. Uważa się, że czynniki takie jak wczesne rozpoczęcie miesiączkowania, późna menopauza, a także brak potomstwa predysponują do wystąpienia raka trzonu macicy [18, 32].

Dziedziczne występowanie raka endometrium (głównie typu I) dotyczy kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością), w którym ryzyko wynosi 30-60% w ciągu całego życia [18, 32]. Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi zmniejsza ryzyko zachorowania [18].

**Tabela 5.**  
Czynniki predysponujące i zmniejszające ryzyko rozwoju raka endometrium

Czynniki predysponujące	Czynniki zmniejszające ryzyko
<p><b>Czynniki hormonalne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników);</li> <li>• Nierództwo lub urodzenie tylko jednego dziecka;</li> <li>• Nowotwory produkujące estrogeny;</li> <li>• Wczesne rozpoczęcie miesiączkowania;</li> <li>• Długi okres miesiączkowania;</li> <li>• Późna menopauza;</li> <li>• Leczenie tamoksyfenem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krótszy okres rozrodczy;</li> <li>• Wielodzietność</li> <li>• Wiek &gt;40 lat w czasie ostatniego porodu;</li> <li>• Karmienie piersią do 6-9 miesięcy;</li> <li>• Aktywność fizyczna;</li> <li>• Stosowanie wkładki wewnątrzmacicznej;</li> <li>• Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi.</li> </ul>
<p><b>Czynniki kliniczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoki wskaźnik BMI (nadwaga lub otyłość);</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze;</li> <li>• Cukrzyca.</li> </ul>	
<p><b>Czynniki genetyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół Lyncha;</li> <li>• Inne choroby genetyczne.</li> </ul>	

## 2.4. Obraz kliniczny

Najbardziej typowym objawem raka endometrium są krwawienia z dróg rodnych kobiety już po przebytej menopauzie lub między miesiączkami. Występuje ono w 75-90% przypadków. Ponadto

mogą pojawić się upławy z pochwy, bóle podbrzusza, spadek wagi i osłabienie [19, 35]. Objawem charakterystycznym dla zaawansowanego stadium rozwoju choroby jest również uczucie pełności w miednicy, które jest wynikiem powiększania się narządu oraz szerzenia się raka poza jego zakres [36].

Pacjentki z rakiem endometrium mogą wykazywać nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy. Wyniki te mogą obejmować komórki endometrium (występujące w wynikach badań u pacjentek w wieku  $\geq 40$  lat), atypowe komórki gruczołowe lub gruczolakoraka (który może mieć charakter szyjki macicy lub endometrium). Czulość konwencjonalnego wymazu cytologicznego na raka endometrium wynosi 40-55%, natomiast czulość cytologii na podłożu płynnym jest wyższa i wynosi 60-65% [35].

Rak endometrium bywa również wykrywany przypadkowo w trakcie histerektomii wykonywanej z powodu łagodnej choroby. Pogrubienie błony śluzowej macicy może być także przypadkowo wykryte w badaniu ultrasonograficznym, tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym wykonywanym z innego wskazania (np. na tomografii komputerowej jamy brzusznej u pacjentki poddawanej ocenie diagnostycznej ostrego zapalenia uchyłków) [35].

## 2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania

W większości przypadków rak endometrium jest rozpoznawany we wczesnym stopniu zaawansowania z uwagi na częste występowanie krwawienia z dróg rodnych stanowiące główny objaw choroby. Rozpoznanie patomorfologiczne jest stawiane na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium, biopsji celowanej przeprowadzonej w trakcie histeroskopii lub klasycznego diagnostycznego łyżeczkowania jamy macicy poprzedzonego oceną USG macicy z pomiarem grubości błony śluzowej. Wynik histopatologiczny powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym, obecności lub braku cech zajęcia szyjki macicy oraz stopniu zróżnicowania histologicznego. Stopień zróżnicowania określa się na podstawie odsetka utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) [18].

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie oceny histopatologicznej materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium. Wynik patomorfologiczny opisujący raka endometrium powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym (rak endometrioidalny/nieendometrioidalny) oraz w przypadku raków endometrioidalnych o stopniu zróżnicowania histopatologicznego w dwóch kategoriach: low-grade (G1/G2) i high-grade (G3) [17].

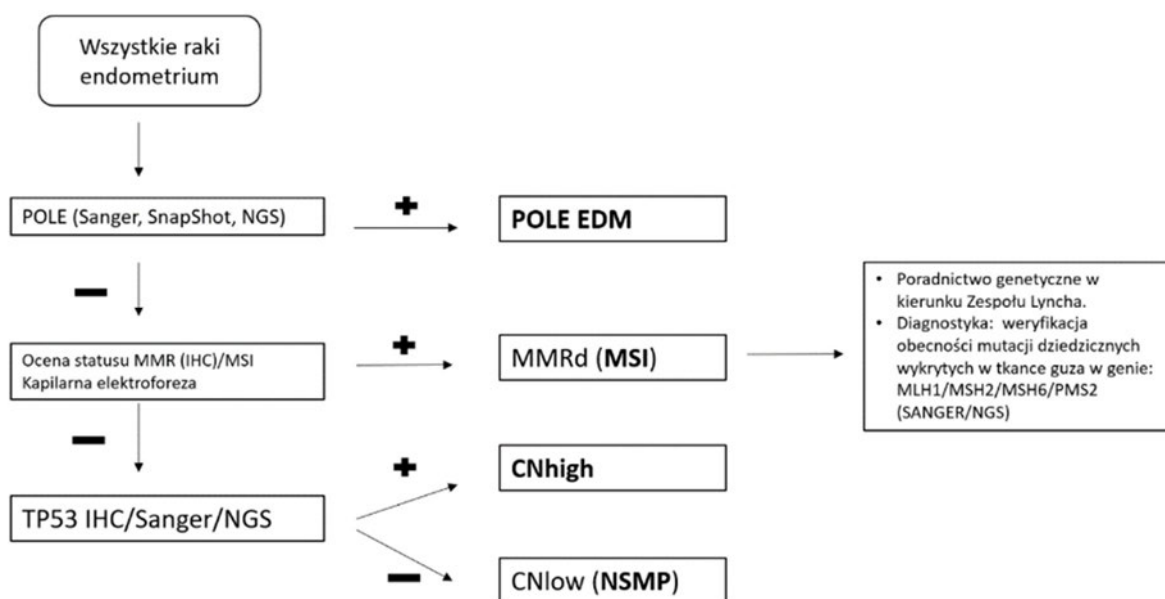
Na etapie biopsji przeprowadza się dodatkowo klasyfikację molekularną nowotworu. Algorytmy klasyfikacji zalecane w wytycznych praktyki klinicznej zaprezentowano poniżej (Rysunek 5, Rysunek 6) [17].

Kompleksowe badanie i ostateczną klasyfikację przeprowadza się dodatkowo w oparciu o preparat chirurgiczny, uzyskany w trakcie leczenia operacyjnego. Końcowy raport histopatologiczny powinien obejmować co najmniej:

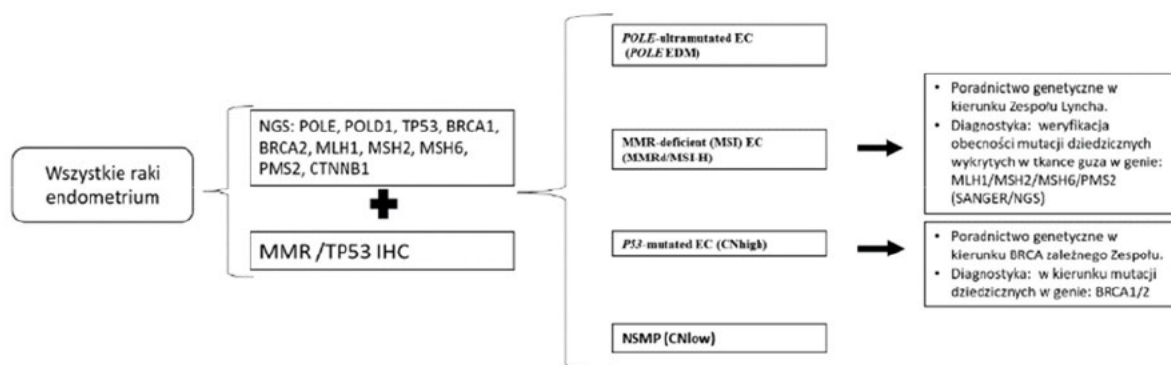
- opis makroskopowy preparatu operacyjnego i stwierdzonych zmian patologicznych,
- rozpoznanie mikroskopowe (postać histologiczna),
- stopień zróżnicowania histologicznego raka,
- status węzłów chłonnych,
- stopień zaawansowania wg pTNM (T – wielkość guza, N – zajęcie węzłów chłonnych, M – odległe przerzuty),
- ocenę naczyń limfatycznych pod kątem obecności zatorów (LVSI, ang. *lymph-vascular space invasion*) [17].

W przypadku, gdy na etapie biopsji nie oceniano typu molekularnego, istnieje możliwość jego weryfikacji po leczeniu operacyjnym – ocena podtypu molekularnego, status receptorowy ER/PR (w przypadku raka *low-grade*), status HER2 (w przypadku raka surowiczego) [17].

**Rysunek 5.**  
Klasyfikator ProMise wariant podstawowy [17]



Rysunek 6.  
Klasyfikator ProMise – algorytm kompleksowy [17]



Przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia przeprowadza się kliniczno-radiologiczną ocenę stopnia zaawansowania w oparciu o badanie ginekologiczne, rezonans magnetyczny miednicy lub badanie ultrasonograficzne, tomografię komputerową jamy brzusznej i klatki piersiowej [17].

W praktyce klinicznej do określenia stopnia zaawansowania raka endometrium wykorzystuje się dedykowane skale, w tym najczęściej narzędzie Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO). W aktualnych zaleceniach diagnostycznych wskazuje się na zasadność zastosowania skali z roku 2009 (Tabela 6). W 2023 r. uaktualniono klasyfikację stopnia zaawansowania klinicznego raka endometrium, dodając i rozszerzając poszczególne podetapy w celu lepszego zdefiniowania zróżnicowanych typów raka endometrium, które mogą występować u pacjentek (Tabela 7) [37].

Tabela 6.  
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2009 r.) [17]

Stopień	Charakterystyka
I	<b>Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy</b>
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki
II	<b>Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę</b>
III	<b>Lokalne i/lub regionalne naciekanie</b>
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicza
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	<b>Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty</b>
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

Tabela 7.  
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2023 r.) [37]

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	<b>Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy i jajnika</b>
<b>IA</b>	Nowotwór ograniczony do endometrium lub nieagresywny typ histologiczny, tj. endometroidalny low-grade z naciekiem obejmującym <50% mięśniówki, brak lub miejscowe LVSI lub dobra prognoza choroby.
<b>IA1</b>	Nieagresywny typ histologiczny ograniczony do polipa endometrialnego lub ograniczony do endometrium.
<b>IA2</b>	Nieagresywny typ histologiczny z naciekiem obejmującym <50% mięśniówki, brak lub miejscowe LVSI
<b>IA3</b>	Endometroidalny rak low-grade ograniczony do macicy lub jajników
<b>IB</b>	Nieagresywny typ histologiczny z naciekiem obejmującym ≥50% mięśniówki, brak lub miejscowe LVSI
<b>IC</b>	Agresywny typ histologiczny ograniczony do polipa lub endometrium
<b>II</b>	<b>Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę LUB znaczące LVSI LUB agresywny typ histologiczny z naciekiem obejmującym mięśniówkę</b>
<b>IIA</b>	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, nieagresywny typ histologiczny
<b>IIB</b>	Znaczący LVSI, nieagresywny typ histologiczny
<b>IIC</b>	Agresywny typ histologiczny z jakimkolwiek naciekiem obejmującym mięśniówkę
<b>III</b>	<b>Lokalne i/lub regionalne naciekanie, każdy typ histologiczny</b>
<b>IIIA</b>	Zajęcie surowicówki macicy, przydatków macicy lub obu tych obszarów przez bezpośrednie rozprzestrzenianie się lub przerzuty
<b>IIIA1</b>	Przerzuty do jajnika lub jajowodu (z wyjątkiem przypadków spełniających kryteria stopnia IA3)
<b>IIIA2</b>	Zajęcie surowicówki macicy lub rozprzestrzenienie się poprzez surowicówkę
<b>IIIB</b>	Przerzuty lub bezpośrednie rozprzestrzenianie się do pochwy i/lub przymacicz lub otrzewnej macicy
<b>IIIB1</b>	Przerzuty lub bezpośrednie rozprzestrzenianie się do pochwy i/lub przymacicz
<b>IIIB2</b>	Przerzuty do otrzewnej miednicy
<b>IIIC</b>	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
<b>IIIC1</b>	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy
<b>IIIC1i</b>	Mikroprzerzuty
<b>IIIC1ii</b>	Makroprzerzuty
<b>IIIC2</b>	Przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych aż do naczyń nerkowych ± przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych
<b>IIIC2i</b>	Mikroprzerzuty
<b>IIIC2ii</b>	Makroprzerzuty
<b>IV</b>	<b>Przerzuty do pęcherza moczowego i/lub błony śluzowej jelita i/lub przerzuty odległe</b>
<b>IVA</b>	Nacieki pęcherza moczowego i/lub błony śluzowej jelita
<b>IVB</b>	Przerzuty do otrzewnej jamy brzusznej poza miednicę
<b>IVC</b>	Przerzuty odległe do któregośkolwiek węzła chłonnego w obrębie jamy brzusznej lub poza, powyżej naczyń nerkowymi, do płuc, wątroby lub kości



## 2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza [18]. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, ang. *lymphovascular space invasion*) [38]. Wyniki leczenia u większości pacjentek z rakiem endometrium są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometroidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania [18, 39]. Chore z rozpoznanym typem I nowotworu mają lepsze rokowanie. Ważne jest też zróżnicowanie nowotworu: bardziej zróżnicowane lepiej rokuje. Podobnie jest ze stanem receptorowym raka endometrium: obecność receptorów, zarówno estrogenu, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym [20, 39].

Ważnym czynnikiem prognostycznym u pacjentek z rakiem endometrium jest także status MMR/MSI (Tabela 8). Dodatkowo, ma on znaczenie diagnostyczne – MMR/MSI-H uważa się za marker raka endometrium typu endometrialnego, oraz predykcyjne – wskazuje na potencjalną użyteczność immunoterapii [38].

W 2020 r. eksperci działający w ramach towarzystw ESGO/ESTRO/ESP (Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, *European Society of Gynaecological Oncology* / Europejskie Stowarzyszenie Radiologii Onkologicznej, *European Society Radiation Oncology* / Europejskie Stowarzyszenie Patologii, *European Society of Pathology*) [38, 40] opracowali nową klasyfikację grup prognostycznych, zgodnie z którą obecność dMMR cechuje się pośrednim rokowaniem, tj. korzystniejszym niż nowotwory p53abn, ale mniej korzystnym niż nowotwory POLEmut. W tabeli poniżej zestawiono klasyfikację grup prognostycznych ESGO/ESTRO/ESP [38, 40] w przypadku znanej klasyfikacji molekularnej (Tabela 8). Wyniki przeglądu Mathews 2019 [41] wskazują, że mutacje dMMR/MSI-H prawdopodobnie nie wpływają na wyniki leczenia innego niż PDL-1, z drugiej zaś strony pozwalają na osiągnięcie lepszych wyników w terapii celowanej – w przypadku zaleceń dotyczących leczenia uzupełniającego klasyfikacja molekularna wydaje się szczególnie istotna w kontekście raka endometrium o wysokim stopniu złośliwości (high grade/grade 3) i/lub wysokiego ryzyka nawrotu i zgonu [38].

Tabela 8.  
Grupy prognostyczne raka endometrium

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIGO I–II + POLEmut + endometroidalny i nieendometroidalny + brak choroby resztkowej</li> <li>• FIGO IA + dMMR/NSMP + endometroidalny + low-grade + LVSI-ujemny lub ogniskowy</li> </ul>
Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIGO IB dMMR/NSMP endometroidalny + low-grade + LVSI-ujemny lub ogniskowy</li> <li>• FIGO IA dMMR/NSMP endometroidalny + high-grade + LVSI-ujemny lub ogniskowy</li> <li>• FIGO IA p53abn i/lub nieendometroidalny + brak inwazji miometrium</li> </ul>
Pośrednio wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIGO I dMMR/NSMP endometroidalny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading)</li> <li>• FIGO IB dMMR/NSMP endometroidalny + high-grade (bez względu na status LVSI)</li> <li>• FIGO II dMMR/NSMP + endometroidalny</li> </ul>

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>FIGO III–IVA dMMR/NSMP endometrioidalny + brak choroby resztkowej</li> <li>FIGO I–IVA p53abn endometrioidalny i nieendometrioidalny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej</li> <li>FIGO I–IVA dMMR/NSMP + nieendometrioidalny<sup>a</sup> + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej</li> </ul>
Choroba miejscowo zaawansowana / z przerzutami odległymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>FIGO III–IVA + choroba resztkowa + każdy typ molekularny</li> <li>FIGO IVB + każdy typ molekularny</li> </ul>

a) Dotyczy typu surowiczego, niezróżnicowanego oraz mięsakoraka; nie obejmuje typu jasnokomórkowego. LVSI (*lymphovascular space invasion*) – inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej; NSMP (*non-specific molecular profile*) niespecyficzny profil molekularny; POLEmut – mutacja genu POLE kodującego polimerazę epsilon; p53abn (p53 abnormal) – mutacja p53. Chore z nowotworem o mieszanym profilu molekularnym (*double classifiers*), np. POLEmut oraz p53abn, są leczone jak chore z POLEmut. Chore z rozpoznaniem: FIGO III–IVA POLEmut oraz I–IVA MMRd/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.

Odsetki przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania choroby FIGO 2009 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9) [18].

Tabela 9.  
5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem endometrium w zależności od stopnia zaawansowania FIGO 2009

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

Na podstawie badań literaturowych wczesne raki endometrium podzielono na 3 grupy ryzyka nawrotu:

- niskiego ryzyka: FIGO IA (G1 i G2), typ endometrioidalny;
- pośredniego ryzyka: FIGO IA, G3, IB G1, G2 bez LVSI, typ endometrioidalny;
- wysokiego ryzyka: FIGO IA, G3 z LVSI+, IB, G3, II, typ endometrioidalny oraz pozostałe typy [18].

W przypadku około 75% wszystkich nawrotów występują objawy kliniczne, natomiast 25% nawrotów jest bezobjawowych. Brak obecności objawów choroby nie przekłada się na lepsze rokowanie w odniesieniu do przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od nawrotów. Większość nawrotów raka endometrium (65–85%) rozpoznaje się w ciągu 3 lat od momentu zastosowania leczenia, a 40% nawrotów ma charakter miejscowy [42].

## 2.7. Leczenie

### 2.7.1. Ogólne zasady postępowania u pacjentek z rakiem endometrium

W leczeniu raka endometrium stosuje się najczęściej leczenie operacyjne, CTH, radioterapię oraz hormonoterapię. Ich udział w procesie leczenia pierwotnego raka endometrium wynosi odpowiednio: 84%, 20,8%, 46% i 0,2%. Istotnymi czynnikami warunkującymi dobór leczenia jest stopień zaawansowania choroby, a także stan ogólny pacjentki. Dodatkowo, we wczesnych stadiach

zaawansowania nowotworu, u pacjentek w wieku reprodukcyjnym, dobór leczenia związany jest również z decyzją pacjentki o zachowaniu płodności [32].

Pomimo, że postępowanie terapeutyczne w leczeniu raka endometrium zależy ściśle od stanu zdrowia pacjentki, można wyróżnić ogólne zasady postępowania, które dotyczą chorych w każdym stadium zaawansowania:

- zaplanowanie i określenie indywidualnego zakresu leczenia dokonane przez multidyscyplinarny zespół lekarzy, uwzględniający w swoim składzie: ginekologa, ginekologa onkologicznego, radioterapeutę oraz onkologa klinicznego, w oparciu o lokalne wytyczne terapeutyczne i na podstawie czynników prognostycznych, dotychczasowych wyników badań oraz jakości życia pacjentki,
- dokładne poinformowanie pacjentki o proponowanym planie leczenia oraz korzyściach i zagrożeniach z niego wynikających,
- przeprowadzenie leczenia w specjalistycznym ośrodku przez dedykowany zespół specjalistów w diagnostyce i leczeniu nowotworów ginekologicznych - szczególnie w grupie wysokiego ryzyka oraz zaawansowanym stadium choroby [38, 40].

## LECZENIE CHIRURGICZNE

Podstawową metodą leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania raka endometrium (stadium I i II według FIGO) jest całkowita histerektomia. W zależności od ośrodka, w którym przebiega leczenie, operacja może zostać wykonana metodą otwartą lub laparoskopowo, przy czym dąży się do najmniej inwazyjnych rozwiązań. W przypadku pacjentek, u których wielkość zmiany przekracza 2 cm, możliwe jest leczenie operacyjne, jednakże najczęściej musi zostać poprzedzone chemio- i/lub radioterapią. Tę formę leczenia można rozważać bowiem jedynie w przypadku, jeśli całkowita resekcja zmian makroskopowych jest możliwa, przy uwzględnieniu ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz jakości życia po leczeniu [17, 38, 40].

W wybranych przypadkach pacjentek w wieku rozrodczym rozważa się możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego płodność z zastosowaniem progestagenów (hormonoterapia), najczęściej octanu megestrolu lub medroksyprogesteronu, zamiast leczenia chirurgicznego. Opcja ta ograniczona jest jednak tylko do pacjentek z rakiem wysoce zróżnicowanym (grade I), ograniczonym jedynie do endometrium [43, 44].

## LECZENIE ADJUWANTOWE

Leczenie adjuwantowe stosowane jest u pacjentek we wczesnym stadium raka endometrium i powinno być dostosowane do grupy ryzyka i najważniejszych czynników prognostycznych. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium z wykorzystaniem metod radioterapeutycznych sprowadza się najczęściej do napromieniowania miednicy oraz brachyterapii dopochwowej i wykonywane jest po leczeniu operacyjnym, najczęściej u pacjentek w I stopniu zaawansowania nowotworu. Radioterapia jest bardziej skuteczna w początkowych stadiach zaawansowania choroby. Decyzja dotycząca

zastosowania leczenia z wykorzystaniem metod adjuwantowych jest uwarunkowana stanem zdrowia pacjentki i ustalana indywidualnie [32, 38, 40, 45].

## **HORMONOTERAPIA**

Hormonoterapia stanowi opcję terapeutyczną w wybranych przypadkach hormonowrażliwego raka endometrium [17, 21]. W tym celu wykorzystywane są takie leki jak: progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron), tamoksifen oraz rzadziej agoniści LHRH (goserelina, leuprorelina) lub inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) [46].

## **CHT I RADIOTERAPIA**

Chemioterapia nie jest opcją z wyboru w przypadku wczesnych stadiów zaawansowania raka endometrium, może natomiast być stosowana przy raku typu high-grade oraz w nowotworach o agresywnym wzroście. Zazwyczaj stosuje się kombinację dwóch leków podawaną cyklicznie. Wśród leków stosowanych w terapii raka endometrium wyróżnia się: PAC, CAR, doksorubicynę, cisplatynę oraz docetaksel. W przypadku mięsaka rakowego zastosowanie dodatkowo znajduje ifosfamid stosowany w monoterapii lub w połączeniu z cisplatyną lub paklitakselem [46].

Chemioterapię można uzupełnić dodatkowo radioterapią, której cykle terapeutyczne wplata się pomiędzy cykle CHT (terapia typu *sandwich*) lub prowadzi równolegle (chemioradioterapia).

Typy radioterapii wykorzystywane w leczeniu raka endometrium to teleradioterapia, w której do napromieniowania wykorzystuje się wiązki zewnętrzne oraz brachyterapia, polegająca na umieszczeniu źródeł promieniotwórczych w obrębie guza nowotworowego w jego bezpośrednim sąsiedztwie lub w miejscu, z którego został on chirurgicznie usunięty [46].

## **IMMUNOTERAPIA**

Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium w około 30% przypadków wykazuje niestabilność mikrosatelitarną, co czyni go wrażliwym na immunoterapię inhibitorami programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1 i PD-L1). W latach 2021- 2022, na terenie Unii Europejskiej dopuszczono do stosowania przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi PD-1 tj. dostarlimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem oraz pembrolizumab w monoterapii w terapii zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej terapii platynami [47, 48]. W ostatnim czasie (grudzień 2023 roku) wskazania rejestracyjne dla dostarlimabu rozszerzono o populację dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium, nieleczonych uprzednio systemowo (I linia leczenia), do stosowania w terapii skojarzonej z CAR/PAC [15].

W ograniczonej populacji pacjentek z nowotworem z ekspresją HER (HER2+) zastosowanie znalazł dodatkowo lek trastuzumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1. Aktualnie lek ten nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu [17].

## 2.7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w guzach litych

Zmiana wielkości guza jest ważnym wskaźnikiem oceny skuteczności klinicznej terapii przeciwnowotworowych. Zarówno zmniejszenie wielkości guza (odpowiedź obiektywna), jak i czas do progresji choroby są istotnymi punktami końcowymi w onkologicznych badaniach klinicznych [49]. Wykorzystanie regresji nowotworu jako punktu końcowego, jest poparte dowodami naukowymi, które wskazują na istnienie zależności pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi na leczenie a poprawą przeżycia całkowitego [50–52]. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie zmian wielkości guzów ma szczególne znaczenie w badaniach klinicznych, zarówno II, jak i III fazy, gdyż na tej podstawie określa się czas do progresji lub przeżycie wolne od progresji, stanowiące podstawę oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowych [49].

W 1981 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała pierwsze kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. Odpowiedź na leczenie uwzględniała ocenę całkowitej masy guza uzyskiwanej poprzez sumowanie wyników dwuwymiarowych pomiarów poszczególnych zmian. W praktyce ocena zmiany wielkości guza z zastosowaniem kryteriów WHO stwarzała wiele problemów (brak definicji minimalnej wielkości zmiany do oceny i całkowitej liczby zmian, które powinny być uwzględnione przy ocenie), przez co w wielu badaniach stosowano różne modyfikacje tych kryteriów. To z kolei prowadziło do trudności w interpretacji i porównywaniu wyników uzyskiwanych w różnych badaniach klinicznych. W celu standaryzacji i uproszczenia wspomnianych kryteriów, międzynarodowa grupa robocza opracowała kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) – opublikowane w 2000 r. Kluczowe cechy RECIST obejmują definicję minimalnej wielkości mierzalnych zmian, instrukcję dotyczącą liczby zmian, które należy obserwować (do 10, maksymalnie 5 na dany narząd) oraz zastosowanie jednowymiarowych, a nie dwuwymiarowych miar do ogólnej oceny guza. Kryteria zostały szeroko przyjęte przez instytucje akademickie, grupy robocze, przemysł farmaceutyczny oraz agencje regulatorowe, stanowiąc aktualnie standard oceny odpowiedzi na leczenie i progresji choroby. W 2009 r. opublikowano zrewidowaną wersję kryteriów RECIST (v 1.1), obowiązującą do dziś (Tabela 10) [49, 53, 54].

Kryteria RECIST i WHO opracowane były głównie pod kątem oceny terapii cytotoksycznych, w przypadku których odpowiedź determinowana jest zmniejszeniem wymiarów zmian nowotworowych. Z kolei w przypadku terapii immunologicznych początkowa aktywność przeciwnowotworowa polega na naciekaniu guzów komórkami limfocytów T. W tym czasie obserwuje się przejściowe zwiększenie wymiarów guza, a nawet uwidocznienie nowych zmian, dotąd niewykrywalnych radiologicznie, co z kolei wg standardowych kryteriów oceny może sugerować progresję choroby (**tzw. pseudo-progresję**) [53]. Pacjenci z pseudo-progresją, w przeciwieństwie do chorych z rzeczywistą progresją, nie wykazują objawów chorobowych, a w dłuższym okresie

obserwacji może u nich wystąpić odpowiedź lub stabilizacja choroby. W takim przypadku konwencjonalne kryteria oceny odpowiedzi mogą nie być odpowiednie i prowadzić do przedwczesnego przerwania skutecznej terapii. Z tego powodu opracowane zostały nowe kryteria uwzględniające odpowiedź immunologiczną – irRC (ang. *immune-related Response Criteria*) oraz irRECIST. Główna modyfikacja wspomnianych kryteriów polegała na ponownej, potwierdzającej ocenie odpowiedzi dokonywanej po co najmniej 4 tyg. od oceny pierwotnej (Tabela 10) [53, 54].

Tabela 10.  
Porównanie definicji różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie [49, 53, 54]

Kryterium odpowiedzi	WHO	RECIST 1.1	irRECIST	irRC
<b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian, na podstawie dwóch kolejnych obserwacji przeprowadzonych w odstępie $\geq 4$ tyg.	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych $< 10$ mm, normalizacja markerów nowotworowych	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych $< 10$ mm	Ustąpienie wszystkich zmian (potwierdzenie po 4 tyg.) od pierwszego skanu
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy wymiarów dwóch największych prostopadłych średnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi, na podstawie dwóch obserwacji w odstępie $\geq 4$ tyg., bez pojawienia się nowych zmian lub bez jednoznacznej progresji zmian niemierzalnych	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym (konieczność późniejszego potwierdzenia)	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ masy guza (potwierdzenie po 4 tyg.)
<b>Stabilna choroba (SD)</b>	Nie może być ustalone 50% zmniejszenie ani $\geq 25\%$ zwiększenie sumy wymiarów dwóch największych prostopadłych średnic; bez obserwacji nowych zmian lub bez jednoznacznej progresji zmian niemierzalnych	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów CR, PR lub PD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów irCR, irPR lub irPD	Niespełnienie kryteriów irCR, irPR lub irPD
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Zwiększenie o $\geq 25\%$ wymiarów dwóch największych prostopadłych średnic w porównaniu z nadir i/lub pojawienie się nowych zmian i/lub jednoznaczna progresja zmian niemierzalnych	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub jednoznaczna progresja istniejących zmian niemierzalnych lub wystąpienie nowej zmiany	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub jednoznaczna progresja istniejących zmian niemierzalnych lub wystąpienie nowej zmiany. Konieczność potwierdzenia PD w dodatkowym skanie wykonanym $\geq 4$ tyg. później.	Zwiększenie o $\geq 25\%$ masy guza w stosunku do nadir i/lub pojawienie się nowych zmian. Konieczność potwierdzenia PD w dodatkowym skanie wykonanym $\geq 4$ tyg. później.

## 2.8. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określania obowiązujących aktualnie zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu raka endometrium dokonano przeszukania najważniejszych źródeł informacji medycznej, a także stron towarzystw naukowych oraz organizacji i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Uwzględniono 5 dokumentów opublikowanych po 2020 r. przez towarzystwa naukowe o zasięgu międzynarodowym lub zagranicznym oraz 1 opracowanie polskich ekspertów (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Rekomendacje polskie</b>			
<b>PTGO</b> (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2023	[17]
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>			
<b>NCCN</b> (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2024	[55]
<b>UptoDate</b>	Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka endometrium	2023	[56]
<b>ESMO</b> (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2022	[45]
<b>BGCS</b> (British Gynaecological Cancer Society)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2021	[57]
<b>ESGO/ ESTRO/ ESP</b> (European Society of Gynaecological Oncology/ European Society Radiation Oncology/ European Society of Pathology)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2020	[38, 40]
<b>SEOM-GEICO</b> (Spanish Society of Medical Oncology / Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2022	[58]

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami, w przypadku pacjentek o znacznym zaawansowaniu choroby bądź w przypadku wystąpienia nawrotu leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane i zależne od rodzaju pierwotnego postępowania terapeutycznego. W pierwszej kolejności należy rozważyć postępowanie chirurgiczne z uzupełniającą radiochemioterapią, a w przypadku zmian nieoperacyjnych przy braku przerzutów odległych radioterapię. Kobiety niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego i radioterapii lub u których postępowanie takie jest niewystarczające są kandydatkami do leczenia systemowego, którego wybór zależy od typu histopatologicznego, statusu receptorowego i/lub profilu molekularnego guza.



## LECZENIE SYSTEMOWE PIERWSZEJ LINII DOROSŁYCH PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM

We wszystkich analizowanych dokumentach **zalecanym schematem pierwszej linii leczenia systemowego**, zarówno u pacjentek nieleczonych wcześniej systemowo, jak i z progresją/nawrotem  $\geq 6$  mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej, **jest dwuskładnikowa chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC**.

W najnowszych wytycznych (NCCN v.2.2024, PTGO 2023) rekomendacje terapeutyczne uzależnione są również od profilu molekularnego guza, którego określenie powinno mieć miejsce już na etapie biopsji lub najpóźniej w momencie analizy materiału chirurgicznego (PTGO 2023). **U pacjentek, u których stwierdzono status dMMR / MSI-H zaleca się dodanie do chemioterapii dostarlimabu lub pembrolizumabu**, natomiast w przypadku raka surowiczego lub mięsakoraka, HER2-dodatniego, zaleca się dodanie trastuzumabu (NCCN v.2.2024). **W najnowszych wytycznych terapię skojarzoną (immunoterapia + chemioterapia) wymienia się w tych populacjach jako opcje preferowane, na równi z chemioterapią**. Autorzy nie wskazali, aby któryś ze schematów był opcją pierwszego wyboru. W opracowaniu NCCN v.2.2024 podkreślono jedynie, że pembrolizumab rekomendowany jest w przypadku mierzalnego raka endometrium stopnia III lub IVA, bądź stopnia IVB niezależnie od możliwości oceny; nie może być on natomiast stosowany w przypadku mięsakoraków. Z kolei dostarlimab zalecany jest w leczeniu mierzalnego raka endometrium stopnia IIIA, IIIB lub IIIC1, a także niezależnie od możliwości oceny w przypadku raka stopnia IIIC1 o typie histologicznym mięsakoraka, raka jasnokomórkowego, surowiczego lub o mieszanej histologii, oraz raka stopnia IIIC2 lub IV.

W dokumentach zagranicznych opublikowanych przed rokiem 2023, a także w opracowaniu polskich ekspertów (PTGO 2023) nie wymienia się dostarlimabu i pembrolizumabu wśród zalecanych opcji pierwszej linii terapii systemowej. Należy jednak zaznaczyć, iż w momencie powstawania tych opracowań, dostarlimab oraz pembrolizumab nie były dopuszczone przez EMA do stosowania w terapii pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Dostarlimab w schemacie z chemioterapią został dopuszczony do stosowania na terenie UE w grudniu 2023 r. [15].

Poza podstawowym schematem chemioterapii oraz terapią z wykorzystaniem leków biologicznych, wytyczne praktyki klinicznej wskazują także możliwość zastosowania różnych schematów hormonoterapii, które znajdują zastosowanie przede wszystkim w przypadku hormonowrażliwego raka endometrialnego typu low-grade, w tym zwłaszcza w przypadku guzów o niewielkich rozmiarach i/lub niskim tempie wzrostu. Dodatkowo, w opracowaniu NCCN v.2.2024 jako alternatywne opcje wymienia się schemat chemioterapii z zastosowaniem CAR i docetakselu (w przypadku przeciwwskazań do PAC) oraz terapię bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią. W uzasadnionych przypadkach, po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, można rozważyć także lenwantinib + pembrolizumab, pembrolizumab w monoterapii lub dostarlimab w monoterapii.

**Tabela 12.**  
**Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia systemowego pierwszej linii pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium**

Wytyczne	Zalecane schematy terapeutyczne
PTGO 2023 [17]	<p><b>Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym, choroba przerzutowa, nawrót choroby</b></p> <p><b>CTH (rak endometroidny typu high-grade lub nieendometroidny):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR + PAC (IIA, 1)</li> </ul> <p><b>HTH (rak endometroidny typu low-grade po oznaczeniu ekspresji receptorów E/P):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octan megestrolu,</li> <li>• Medroksyprogesteron (IIIA, 2A)</li> </ul> <p><b>Terapie biologiczne:</b>                      Trastuzumab (rak surowiczy, HER2+; IIA, 1)</p>
NCCN v.2.2024 [55]	<p><b>Zaawasowany rak endometrium (III-IV)</b></p> <p><b>CHT / terapie biologiczne</b>                      Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR + PAC,</li> <li>• Pembrolizumab<sup>a</sup> + CAR + PAC (z wykluczeniem mięsakoraka, kat. 1),</li> <li>• DOS<sup>b</sup> + CAR + PAC (kat. 1),</li> <li>• Trastuzumab + CAR + PAC (rak surowiczy lub mięsakorak, HER2+; kat. 1)</li> </ul> <p><b>Nawrotowy rak endometrium</b></p> <p><b>CHT / terapie biologiczne</b>                      Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR + PAC (kat. 1 dla mięsakoraka),</li> <li>• Pembrolizumab<sup>a</sup> + CAR + PAC (z wykluczeniem mięsakoraka, kat. 1),</li> <li>• DOS<sup>b</sup> + CAR + PAC (kat. 1),</li> <li>• Trastuzumab + CAR + PAC (rak surowiczy lub mięsakorak, HER2+; kat. 1)</li> </ul> <p>Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR + docetaksel (przy p/wskazaniach do PAC),</li> <li>• Bewacyzumab + CAR + PAC</li> </ul> <p>W uzasadnionych przypadkach po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvantinib + pembrolizumab (pMMR; kat. 1),</li> <li>• Pembrolizumab (TMB-H lub MSI-H/dMMR),</li> <li>• DOS (dMMR/MSI-H)</li> </ul> <p><b>HTH<sup>c</sup>:</b>                      Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octan megestrolu + tamoksifen,</li> <li>• Ewerolimus + letrozole</li> </ul> <p>Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octan medroksyprogesteronu + tamoksifen,</li> <li>• Octan medroksyprogesteronu,</li> <li>• Octan megestrol,</li> <li>• Inhibitory aromatazy,</li> <li>• Tamoksyfen,</li> <li>• Fulwestrant</li> </ul>

Wytyczne	Zalecane schematy terapeutyczne
<p><b>ESMO 2022 [45]</b></p>	<p><b>Nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium</b></p> <p><b>CTH:</b> CAR + PAC (pacjenci nieleczeni wcześniej systemowo lub po nawrocie &gt;6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej; I, A)</p> <p><b>HTH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan medroprogesteronu,</li> <li>• octan megestrolu (II, A)</li> </ul> <p>Opcje alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory aromatazy,</li> <li>• Tamoksifen,</li> <li>• Fulwestrant (III, C)</li> </ul>
<p><b>SEOM-GEICO 2022 [58]</b></p>	<p><b>Nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium</b></p> <p><b>HTH (low-grade, hormonowrażliwy, bez szybkiej progresji; II, A):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• octan medroprogesteronu,</li> <li>• octan megestrolu,</li> <li>• tamoksifen + progestagen (III, A)</li> </ul> <p><b>CTH (terapia 1. wyboru w bardziej agresywnych przypadkach):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR+paklitaksej (I, A),</li> </ul> <p>W przypadku nawrotu ≥6 mies. od zakończenia leczenia zaleca się ponowienie terapii (V, C)</p>
<p><b>BGCS v.2.1 2021 [57]</b></p>	<p><b>Nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium</b></p> <p><b>Opcje preferowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR + PAC (pacjenci nieleczeni wcześniej systemowo lub po nawrocie &gt;6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej; Grade A)</li> </ul> <p><b>Alternatywne opcje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HTH (grade B)</li> </ul> <p>Zaleca się rozważenie udziału w badaniach klinicznych (grade D)</p>
<p><b>ESGO/ESTRO/ESP 2020 [38, 40]</b></p>	<p>Brak zaleceń dla I linii systemowej terapii zaawansowanego raka endometrium (poza terapią adjuwantową/ neoadjuwantową).</p> <p><b>Rak nawrotowy</b></p> <p><b>CTH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR + PAC</li> </ul> <p><b>HTH (II, A):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Octan medroksyprogesteronu,</li> <li>• Octan megestrol (III, A)</li> </ul> <p>Opcje alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory aromatazy, tamoksifen, fulwestrant (III, C)</li> </ul>

W zestawieniu nie uwzględniono zaleceń dot. radioterapii, terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, terapii po niepowodzeniu CTH związkami platyny; a) stopnia III lub IVA z mierzalną chorobą lub IVB niezależnie od mierzalności; b) stopnia IIIA, IIIB, IIIC1 z mierzalną chorobą lub IIIC1 o typie histologicznym mięsakoraka, raka jasnokomórkowego, surowiczego lub o mieszanej histologii niezależnie od możliwości oceny lub IIIC2 lub IV niezależnie od mierzalności; c) hormonoterapia stosowana jest zazwyczaj w przypadku raka endometroidnego typu low-grade, szczególnie u pacjentek z niewielką objętością guza lub niskim tempem wzrostu.

### 3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Aktualnie w Polsce w leczeniu raka endometrium finansowane ze środków publicznych są:

- chemioterapia,
- hormonoterapia,
- zabiegi chirurgiczne,
- radioterapia (w tym brachyterapia),
- immunoterapia (II linia leczenia).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [59] w ramach katalogu chemioterapii finansowane są m.in. CAR oraz PAC, które składają się na podstawowy schemat chemioterapii wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej. Pacjenci mają również dostęp do hormonoterapii, a w pewnych sytuacjach, w chorobie nawrotowej w określonych typach molekularnych, również do immunoterapii (Tabela 13).

Zestawienie leków objętych w Polsce refundacją i dostępnych dla pacjentek z rakiem trzonu macicy przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Immunoterapia z zastosowaniem dostarlimabu możliwa jest w Polsce w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” w ściśle zdefiniowanej populacji obejmującej pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego pochodną platyny, a więc w drugiej linii leczenia. Aktualnie refundacji w leczeniu raka endometrium nie podlegają inne terapie celowane, których zastosowanie w określonych sytuacjach klinicznych przewidują wytyczne praktyki klinicznej – pembrolizumab oraz trastuzumab.

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

Tabela 13.  
Terapie stosowane w leczeniu systemowego raka endometrium wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [59]

	Substancja	Refundacja w analizowanym wskazaniu	Katalog	Grupa limitowa	Dopłata pacjenta
CTH	Karboplatyna	√	C.6	1005.0	bezpłatny
	Cisplatyna	√	C.11	1008.0	bezpłatny

	Substancja	Refundacja w analizowanym wskazaniu	Katalog	Grupa limitowa	Dopłata pacjenta
	Cyklofosfamid	√	C.13	1010.1 / 1010.2	bezpłatny
	Dekarbazyne	√	C.16	1012.0	bezpłatny
	Doksorubicyna	√	C.20	1014.1	bezpłatny
	Epirubicyna	√	C.23	1015.0	bezpłatny
	Etopozyd	√	C.24	1016.0	bezpłatny
	Fluorouracyl	√	C.26	1018.0	bezpłatny
	Gemcytabina <sup>b</sup>	√	C.28	1020.0	bezpłatny
	Ifosfamid	√	C.31	1023.0	bezpłatny
	Paklitaksel	√	C.47	1032.0	bezpłatny
	Tamoksyfen	√	C.52	1036.0	bezpłatny
	Winkrystyna	√	C.61	1041.0	bezpłatny
	Winorelbina	√	C.63	1042.1 / 1042.2	bezpłatny
Terapia hormonalna	Tamoksyfen	√	wykaz otwarty	130.0	bezpłatny do limitu <sup>a</sup>
	Goserlina	√	wykaz otwarty	129.0	ryczałt <sup>a</sup>
	Octan megestrolu	√	wykaz otwarty	128.0	ryczałt <sup>a</sup>
	Octan medroksyprogesteronu	x <sup>d</sup>	-	-	-
Immunoterapia	Dostarlimab <sup>c</sup>	√	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatne
	Pembrolizumab	x	-	-	-
Pozostałe	Trastuzumab	x	-	-	-

Refundacja; refundacja w ograniczonej populacji; brak refundacji w leczeniu raka endometrium;

a) bezpłatne w populacji pacjentek >65 roku życia; b) w przypadku mięsaka gładkokomórkowego; c) refundowany w ramach programu lekowego B.148 w populacji pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium ≥III B) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę (II linia leczenia); d) lek niefinansowany aktualnie w analizowanym wskazaniu.

## 4. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Jemperli® (DOS) w skojarzeniu z CAR i PAC w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, przeszukano strony uznanych agencji HTA oraz instytucji ochrony zdrowia działających na terenie:

- Polski (AOTMiT) – <https://www.aotm.gov.pl/>
- Wielkiej Brytanii (NICE) – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocji (SMC) – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandii (NCPE) – <https://www.ncpe.ie>
- Australii (PBAC) – <http://www.health.gov.au>
- Kanady (CADTH) <https://www.cda-amc.ca>
- Francji (HAS) – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemiec (IQWiG) – <https://www.iqwig.de/> (Tabela 14).

W odpowiedzi na prośbę wystosowaną przez analityków AOTMiT w piśmie OT.423.1.42.2024.4.KO uzupełniono analizę o rekomendacje finansowe opublikowane po dacie złożenia wniosku, tj. dokumenty CADTH 2024, NICE 2024, G-BA (IQWiG) 2024, NCPE 2024.

Tabela 14.  
Rekomendacje finansowe agencji HTA w sprawie finansowania dostarlimabu we wnioskowanej populacji

Agencja HTA	AOTMiT	NICE	SMC	NCPE	PBAC	CADTH	HAS	IQWiG
Rekomendacja	-	Pozytywna, warunkowa [60]	Pozytywna, warunkowa [61]	W trakcie [62]	Pozytywna, warunkowa [63]	Pozytywna, warunkowa [64]	Pozytywna [65] <sup>a</sup>	Pozytywna [66] <sup>p</sup>

Rekomendacja pozytywna lub pozytywna warunkowa; a) wydanie pozwolenia na wczesny dostęp; ocena korzyści dodatkowych dla produktu leczniczego na zlecenie G-BA.

Wszystkie agencje, których rekomendacje zidentyfikowano, uznały finansowanie dostarlimabu stosowanego w schemacie w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w pierwszej linii leczenia pacjentek z dMMR/MSI-H za zasadne pod warunkiem zachowania odpowiednich uzgodnień, utrzymania efektywności kosztowej i/lub obniżenia ceny [60–64].

Agencja NICE rekomenduje stosowanie dostarlimabu w schemacie złożonym z chemioterapią we wnioskowanej populacji pod warunkiem spełnienia kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (*Managed Access Agreement*). Agencja zwróciła uwagę na fakt, iż wnioskowana technologia stanowi odpowiedź na wysokie niezaspokojone potrzeby w populacji, jednak ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych zaleca się dalsze zbieranie danych na temat efektów terapii w dłuższej perspektywie [60].

Szkocka agencja SMS rekomenduje finansowanie wnioskowanego schematu pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii oraz ustalenia ceny na poziomie równym lub niższym niż wynikająca z ustaleń [61]. Podobnie agencja PBAC, rekomenduje finansowanie dostarlimabu w populacji pacjentek dMMR/MSI-H, pod warunkiem obniżenia ceny w celu zapewnienia efektywności kosztowej, jako odpowiedź na niepewności związane z brakiem długoterminowych danych klinicznych. Jednocześnie agencja nie rekomenduje finansowania technologii w szerszej populacji [63]. Z kolei kanadyjska agencja wydała pozytywną rekomendację pod kilkoma warunkami: terapia powinna być prowadzona wyłącznie na zlecenie lekarza doświadczonego w leczeniu zaawansowanego raka endometrium w ośrodku doświadczonym w prowadzeniu terapii systemowych. Dodatkowo, cena dostarlimabu powinna zostać zmniejszona [64].

W ramach oceny przeprowadzonej na zlecenie niemieckiej komisji G-BA, agencja IQWiG uznała, że produkt leczniczy Jemperli® przynosi duże dodatkowe korzyści dla pacjentek populacji wnioskowanej [66]. Francuska Agencja HAS wydała natomiast zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia systemowego [65].

Wszystkie rozpatrywane wyżej jednostki wydały opinie w sprawie finansowania leku Jemperli® ze środków publicznych, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z nawracającym lub zaawansowanym rakiem endometrium dMMR/MSI-H, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu schematem obejmującym pochodną platyny (Tabela 15). Dostarlimab stosowany w drugiej linii leczenia został pozytywnie oceniony przez polską, brytyjską oraz szkocką agencje. Prezes AOTMiT rekomendował refundację dostarlimabu w tym wskazaniu, pod warunkiem monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji, a także uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W swojej ocenie, Prezes Agencji podkreślił, że aktualnie dostępne opcje terapeutyczne nie zaspokajają w pełni potrzeb medycznych analizowanej grupy pacjentek [67]. Również NICE i SMC rekomendowały finansowanie terapii dostarlimabem, wskazując na konieczność przeprowadzenia ponownej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii po 3 latach (NICE) lub gdy będą dostępne pełne dane z trwającego badania GARNET oraz RUBY (SMC) [6, 7].

Ponadto, lek Jemperli® został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) opublikowanym przez AOTMiT w dniu 25 lutego 2022 r [68], choć ostatecznie nie znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej 30 maja 2022 r. przez Ministerstwo Zdrowia [69].

**Tabela 15.**  
**Podsumowanie pozytywnych rekomendacji finansowych w sprawie finansowania dostarlimabu we wskazaniach wykraczających poza wnioskowaną populację**

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
<b>AOTMiT (Polska)</b>	Pozytywna (warunkowa)	27.04.2023	Wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania dostarlimabu w leczeniu kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, pod warunkiem monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji, a także uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[67]
<b>NICE (Wielka Brytania)</b>	Pozytywna (warunkowa)	16.03.2022	Wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania dostarlimabu w terapii uprzednio leczonego, zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H <sup>a</sup> w ramach <i>the Cancer Drugs Fund</i> , w ramach opcjonalnej, a nie dla rutynowej opieki. Wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Ponowna ocena planowana jest po 3 latach.	[7]
<b>SMC (Szkocja)</b>	Pozytywna (warunkowa)	07.03.2022	Wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania dostarlimabu w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, z zastrzeżeniem przeprowadzenia ponownej oceny gdy będą dostępne pełne dane z toczącego się badania GARNET oraz dane z badania RUBY (badanie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego / nawrotowego raka endometrium, w którym dostarlimab stosowany jest w połączeniu z CTH – badanie w innej populacji niż rozważana populacja docelowa, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).	[6]



## 5. Praktyka kliniczna w Polsce

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

### DONIESIENIA Z KONFERENCJI W TEMATYCE OCHRONY ZDROWIA (2023)

Kwestia aktualnej sytuacji związanej z leczeniem nowotworów ginekologicznych w Polsce, w tym przede wszystkim raka endometrium w ostatnim czasie stanowiła temat poruszany na licznych konferencjach w tematyce ochrony zdrowia, w tym na konferencji „Priorytety w ochronie zdrowia” (Warszawa, 25 stycznia 2023) [70] oraz na konferencji „Priorities and Challenges in Polish and European Drug Policy” (Warszawa, 17-18 maja 2023), gdzie wskazywano na niezaspokojone potrzeby medyczne w grupie polskich pacjentek z rakiem endometrium [8, 9].

Aktualnie w Polsce obserwuje się wzrost zachorowalności na raka trzonu macicy, przy czym jest to zjawisko spodziewane dla krajów wysokorozwiniętych i wiąże się bezpośrednio ze wzrostem długości życia oraz wzrostem rozpowszechnienia chorób cywilizacyjnych takich jak nadciśnienie,

otyłość czy cukrzyca, które stanowią czynniki ryzyka tego nowotworu. Niepokojący jest jednak wzrostowy trend umieralności w tej grupie chorych obserwowany w naszym kraju, choć niespotykany w krajach zachodnich.

Podstawą postępowania terapeutycznego w przypadku raka endometrium w polskich ośrodkach, zgodnie ze standardami światowymi, niezmiennie od wielu lat pozostaje leczenie chirurgiczne, przy czym preferowane są metody laparoskopowe. W przypadku stwierdzenia ryzyka progresji lub nawrotu leczenie chirurgiczne uzupełnia się radioterapią. Szczególną grupą są kobiety, u których rozpoznano raka endometrium w stadium zaawansowanym, lub u których doszło do nawrotu po uprzednim leczeniu chirurgicznym z lub bez terapii uzupełniającej. Rokowania w tej grupie są wyjątkowo słabe, a dostępne aktualnie opcje terapeutyczne, tj. chemioterapia z zastosowaniem PAC i CAR pozwala jedynie na niewielkie wydłużenie czasu do progresji oraz wykazuje bardzo ograniczony wpływ na całkowite przeżycie.

Nadzieje dla tych pacjentek przynoszą nowe opcje terapeutyczne – leki immunologiczne, które gdy skierowane są do odpowiedniej subpopulacji (z rakiem o odpowiednim typie molekularnym) pozwalają realnie wydłużyć życie pacjentek pomimo pierwotnie słabych rokowań. Należy jednocześnie zaznaczyć, iż immunoterapia z zastosowaniem dostarlimabu jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego obejmującego jedynie pacjentki po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem CTH opartej o związki platyny [59], a więc poza populacją wnioskowaną.

Jednocześnie eksperci podkreślają, iż pierwszym krokiem do poprawy sytuacji polskich pacjentek oraz umożliwienia dokonywania najlepszych możliwych decyzji terapeutycznych jest poprawa dostępności i rozpowszechnienia odpowiedniej diagnostyki molekularnej. Zgodnie z opinią ekspertów każda pacjentka poddawana diagnostyce w kierunku raka endometrium powinna zostać poddana także badaniom molekularnym, które pozwolą na określenie typu molekularnego guza, a co za tym idzie umożliwią ustalenie planu optymalnej terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja docelowa

*Definicja populacji docelowej z uwzględnieniem zapisów uzgodnionego programu lekowego:*

Dorośle pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:

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

z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

#### **UZASADNIENIE:**

Populacja docelowa została ograniczona wyłącznie do pacjentek z dMMR/MSI-H, co pozostaje w zgodzie ze wskazaniem rejestracyjnym wnioskowanego produktu leczniczego [47]. Wyniki badania rejestracyjnego (RUBY) jednoznacznie wskazują, że wybrana grupa pacjentek może odnieść największe korzyści z terapii, istotnie wyższe niż populacja ogólna [10–12].

We wniosku uwzględniono subpopulację pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, a więc pacjentki, które nie były leczone systemowo lub doświadczyły nawrotu  $\geq 6$  mies. od terapii adjuwantowej. Leczenie z zastosowaniem dostarlimabu w populacji po niepowodzeniu CTH z zastosowaniem związków platyny jest już finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego [59].

Proponowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Jemperli® przedstawionym w ramach charakterystyki produktu leczniczego [47].

### 6.2. Interwencja

Dostarlimab (Jemperli®) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

**UZASADNIENIE:**

Interwencja zgodna z ChPL produktu leczniczego Jemperli® [38] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego.

## 6.3. Komparatory

### Chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC.

**UZASADNIENIE:**

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana [71].

Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej terapią z wyboru dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium jest przede wszystkim chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC, a w przypadku wykrycia odpowiednich markerów molekularnych terapia skojarzona wspomnianej chemioterapii z lekami immunologicznymi. Wśród immunoterapeutyków jedynie dostarlimab jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka endometrium, jednak możliwość jego zastosowania ograniczona jedynie jest do pacjentek po progresji lub nawrocie po terapii systemowej z zastosowaniem związków platyny (II linia). Polskie pacjentki, niezależnie od typu molekularnego guza, mają więc dostęp jedynie do chemioterapii CAR i PAC, która, jak wskazują eksperci kliniczni (patrz Rozdz. 5), stanowi podstawowy schemat terapeutyczny stosowany aktualnie w tej grupie chorych w polskich ośrodkach, w związku z czym to on będzie zastępowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii.

W gronie komparatorów nie będzie uwzględniany natomiast pembrolizumab, który pomimo, iż jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a więc nie stanowi terapii alternatywnej dla dostarlimabu w warunkach polskich.

Dodatkowo, rozważono możliwość uwzględnienia hormonoterapii, radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych jako komparatory w analizach, opcje te nie stanowią jednak alternatywy dla wnioskowanej technologii w populacji docelowej. Zarówno leczenie chirurgiczne z lub bez radioterapii, jak i hormonoterapia, stanowią opcje leczenia raka endometrium, jednak stosowane są na innych etapach terapii i w innych sytuacjach klinicznych niż schemat terapeutyczny z zastosowaniem dostarlimabu. Populację docelową stanowią bowiem pacjentki, w przypadku których potencjał wyleczenia za pomocą radioterapii lub leczenia chirurgicznego jest niski, a więc nie stanowią one kandydatek do tego typu terapii. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych praktyki klinicznej, które

wskazują, że hormonoterapia może być rozważona jedynie w wybranych przypadkach, zwłaszcza hormonozależnego raka endometrialnego typu low-grade, w tym guzów o niewielkich rozmiarach i/lub niskim tempie wzrostu, uznano, że kandydatki do hormonoterapii stanowią odrębną grupę chorych niż populacja docelowa, która w aktualnych warunkach praktyki klinicznej poddana zostałaby chemioterapii CAR i PAC.

Wytyczne amerykańskie dopuszczają dodatkowo możliwość leczenia w stadium zaawansowanym lub nawrotowym schematem CTH innym niż CAR/PAC, tj. CAR w połączeniu z docetaksellem, jednak ogranicza się zastosowanie tej terapii do przypadków nietolerancji PAC, a więc grupy, która i tak nie spełnia kryteriów włączenia do wnioskowanej terapii, której elementem oprócz dostarlimabu są również karpoblatyna oraz paklitaksel.

#### Punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective/overall response rate*),
- Odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*),
- Odpowiedź częściowa (PR, ang. *partial response*),
- Stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*),
- Progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*),
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*),
- Dalsze postępowanie terapeutyczne,
- Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *Patient-reported outcomes*), w tym jakość życia,
- Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*), ciężkie AE (SAE, ang. *serious adverse events*), AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u  $\geq 10\%$  pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną

#### UZASADNIENIE:

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [71], ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*),
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*),
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) [71].

W niniejszej analizie uwzględnione zostaną wszystkie kategorie punktów końcowych wskazanych przez AOTMiT. Uwzględnione punkty końcowe były oceniane w badaniu rejestracyjnym dla leku dostarlimab stosowanego w skojarzeniu z CAR/PAC we wnioskowanej populacji (badanie RUBY [10–12]). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były PFS oraz OS, co jest zgodne z rekomendacjami EMA dotyczących oceny produktów o działaniu przeciwnowotworowym [72].

## 6.4. Metodyka

Metodyka badań uwzględnianych w analizie klinicznej:

- Badania eksperymentalne (oceniające skuteczność i bezpieczeństwo),
- Badania obserwacyjne (dot. efektywności rzeczywistej lub bezpieczeństwa),
- Przeglądy systematyczne.

### **UZASADNIENIE:**

W analizie klinicznej zostaną uwzględnione wszystkie badania pierwotne oraz przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwa schematu skojarzonego DOS + CAR/PAC w porównaniu do komparatora (CAR/PAC).

## 7. Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych

### 7.1. Dostarlimab (Jemperli)

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała lek.  
Kod ATC: L01FF07 [47].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1, hamującym interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do hamowania czynności limfocytów T (tj. proliferacji, produkcji cytokin i aktywności cytotoksycznej). Dostarlimab powoduje nasilenie odpowiedzi komórkowej ze strony limfocytów T, w tym reakcje immunologiczne, co skutkuje hamowaniem wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1 [47].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [47].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

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 [47].

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 / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platinę [47].



## PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (trójsodowy cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-argininy chlorowodorek, chlorek sodu, polisorbit 80) [47].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

W przypadku stosowania produktu leczniczego JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg dostarlimabu w monoterapii co 6 tygodni przez wszystkie kolejne cykle. Schemat dawkowania w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17.  
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem

500 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (1 cykl = 3 tygodnie)							1000 mg co 6 tygodni jako monoterapia do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)			
Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Cykl 8.	Cykl 9.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	16.	19.	25.	31.	

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Leczenie dostarlimabem powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentek z rakiem endometrium. 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. W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania produktu leczniczego Jemperli® w leczeniu raka endometrium (Tabela 18) [47].

Tabela 18.  
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®

500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)					1000 mg co 6 tygodni do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)			
Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	19.	25.	

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności, która przewyższa korzyści z zastosowania. Podczas terapii leczenia raka endometrium dostarlimabem nie zaleca się zmniejszania jego dawki. W indywidualnych przypadkach

lekarz prowadzący może jednak podjąć decyzję o odroczeniu podania dawki lub całkowitym odstawieniu produktu leczniczego, w sytuacji gdy bezpieczeństwo pacjenta, czy tolerancja leczenia są zagrożone [47].

**Sposób podawania:** Produkt Jemperli jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Lek należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Produktu leczniczego Jemperli nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego [47].

### **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI**

- Identyfikowalność – wymagane jest zapisanie nazwy oraz nr serii podawanego produktu celem poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych;
- Immunologiczne działania niepożądane – mogą wystąpić w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, objawy mogą pojawić się także po zakończeniu leczenia. Immunologiczne działania niepożądane mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie terapii należy wykonywać biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby i tarczycy oraz obserwować pacjenta celem wczesnej identyfikacji i leczenia działań niepożądanych. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, podejmowana jest decyzja o zaprzestaniu leczenia dostarlimabem i dalszym postępowaniu terapeutycznym;
- Immunologiczne zapalenie płuc – należy obserwować pacjenta celem wykrycia objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych należy potwierdzić diagnozę w badaniach radiologicznych i wdrożyć odpowiednie leczenie;
- Immunologiczne zapalenie okrężnicy – pacjentki powinny być monitorowane pod kątem objawów i odpowiednio leczone w przypadku wystąpienia immunologicznego zapalenia okrężnicy (modyfikacja leczenia, kortykosteroidy, leki przeciwbiegunkowe);
- Immunologiczne zapalenie wątroby – w trakcie podawania dostarlimabu należy okresowo monitorować pacjenta pod kątem zmian czynności wątroby i wdrożyć odpowiednie postępowanie terapeutyczne w przypadku ich wystąpienia;
- Endokrynopatie immunologiczne – w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzyca typu 1. i niedoczynność nadnerczy, mogą rozwinąć się u pacjenta przyjmującego dostarlimab. Należy obserwować pacjenta pod kątem objawów i leczyć w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych;
- Immunologiczne zapalenie nerek – ewentualne zmiany czynności nerek w trakcie leczenia dostarlimabem, powinny być wykryte, a sposób leczenia powinien zostać właściwie zmodyfikowany;

- Wysypka immunologiczna – w tym pemfigoid, może wystąpić podczas przyjmowania dostarlimabu, dodatkowo opisywano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1; Należy zachować ostrożność w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu skórnych działań niepożądanych w historii pacjentki wcześniej leczonej innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi;
- Ból stawów o podłożu immunologicznym – należy potwierdzić w przypadku wystąpienia objawów, a następnie zmodyfikować leczenie dostarlimabem i podać kortykosteroidy;
- Inne immunologiczne działania niepożądane – m.in. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzycowa kwasica ketonowa. Dodatkowo istnieje ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych. U pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych istnieje ryzyko zgonu i innych ciężkich powikłań;
- Reakcje związane z infuzją – w przypadku wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia;
- Z badania rejestracyjnego GARNET zostali wykluczeni pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG  $\geq 2$ ; niekontrolowanymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, chorzy na inne nowotwory złośliwe w okresie ostatnich 2 lat, pacjentki z niedoborem odporności lub po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 7 dni, osoby z aktywnym zakażeniem HIV, zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnego w okresie ostatnich 2 lat, z wyłączeniem hormonalnego leczenia zastępczego, a także z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie. Kryterium wykluczenia stanowiło także otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 14 dni [47].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie dostarlimabu wiązało się najczęściej z immunologicznymi działaniami niepożądanymi. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiła po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu dostarlimabu. W tabeli poniżej (Tabela 19) zamieszczono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów. Profil bezpieczeństwa obserwowany u 52 pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H biorących udział w badaniu RUBY nie różnił się od profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentek poddanych terapii w populacji ogólnej z zaawansowanymi lub nawrotowymi guzami litymi [47].

Tabela 19.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dostarlimabem [47]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Terapia w skojarzeniu z chemioterapią</b>	
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	Niedoczynność tarczycy, wysypka, suchość skóry, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	Nadczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy
<b>W monoterapii</b>	
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	Niedokrwistość <sup>a</sup> , niedoczynność tarczycy, nudności, biegunka, wymioty, świąd <sup>b</sup> , wysypka <sup>b</sup> , ból stawów, gorączka, zwiększenie aktywności transaminaz <sup>c</sup> ,
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	Nadczynność tarczyc, niedoczynność nadnerczy, nieinfekcyjne zapalenie płuc <sup>d</sup> , zapalenie okrężnicy <sup>e</sup> , zapalenie trzustki <sup>f</sup> , ból mięśniowy, dreszcze, reakcja związana z infuzją

a) w tym niedokrwistość i autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna; b) w tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, rumień, wysypka plamista, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, toksyczne wykwity skórne, wysypka złuszcząca i pemfigoid; c) w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i hipertransaminazemia; d) w tym zapalenie płuc i choroba śródmiąższowa płuc; e) w tym zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy; f) w tym zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki

## PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Ireland Limited [47].

## DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2021 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023 r. [47].

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Jemperli® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [59].

**Status rejestracyjny:** produkt leczniczy Jemperli® został dopuszczony do obrotu na terenie UE na podstawie warunkowego pozwolenia wydanego w dniu 21 kwietnia 2021 r. Za podstawę rejestracji uznano wyniki badania jednoramiennego GARNET I fazy. Zgodnie z opinią EMA, poziom odpowiedzi na leczenie dostarlimabem znacznie przewyższa ten obserwowany przy dostępnych opcjach leczenia w UE. Wstępne wyniki badania GARNET uważa się za obiecujące i potwierdzające korzyści kliniczne dostarlimabu. Można oczekiwać, że przełożą się one na poprawę przeżycia pacjentek z rakiem endometrium. Obserwowany profil bezpieczeństwa dostarlimabu jest akceptowalny. Zaplanowano coroczną aktualizację przeglądu dowodów naukowych dla dostarlimabu [47, 73, 74].

## 7.2. CTH

### 7.2.1. Paklitaxsel

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy). Kod ATC: L01CD01 [75–78].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Paklitaxsel należy do taksanów i wywiera działanie antymitotyczne, antagonistyczne wobec mikrotubuli, niezbędnych do prawidłowego podziału komórki [75–78].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [75–77].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Paklitaxsel jest wskazany do stosowania w CTH:

- raka jajnika – I rzutu w skojarzeniu z cisplatiną oraz II rzutu;
- raka piersi – w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu wstępnym w skojarzeniu z antracyklinami lub z trastuzumabem lub w monoterapii w zależności od wskazań;
- zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca – w skojarzeniu z cisplatiną;
- mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS – w stadium zaawansowanym, gdy uprzednia terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna [75–77].

Dokładny opis wskazań dla poszczególnych produktów leczniczych dostępny w ChPL [75–77].

Dodatkowo, PAC w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (produkt leczniczy Ambraxane®, jest wskazany:

- w monoterapii przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności terapii I rzutu i którzy nie spełniają wskazań do standardowej terapii antracyklinami;
- w skojarzeniu z gemcytabiną, w terapii I rzutu, gruczolakoraka trzustki u dorosłych z przerzutami;
- w skojarzeniu z CAR w terapii I rzutu, niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i/lub RTH [78].

## PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (zwłaszcza na makrogoliglicerolu rycynooleinian). Ciąża lub okres karmienia piersią. Neutropenia (liczba neutrofilów przed leczeniem  $<1500/\text{mm}^3$ ) [75–78].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Jedynie doświadczony onkolog może zaordynować podanie PAC w wyspecjalizowanym ośrodku. Powszechną praktyką jest premedykacja kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora  $\text{H}_2$ . Paklitaksel podawany jest i.v. przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Zalecany sposób dawkowania w zależności od wskazań dostępny jest w ChPL [75–78].

## SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości – natychmiast przerwać podanie PAC i wdrożyć leczenie objawowe. Nie należy ponownie podawać pacjentowi PAC;
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego – regularnie wykonywać morfologię krwi w trakcie trwania terapii i nie podawać PAC pacjentom, u których liczba neutrofilów  $<1500/\text{mm}^3$ , a liczba płytek krwi  $<100\ 000/\text{mm}^3$  (w ChPL wyszczególniono odrębne wartości dla pacjentów z mięśniakiem Kaposiego);
- Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca – zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Podczas leczenia PAC w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca;
- Ciężka neuropatia obwodowa – zaleca się zmniejszenie dawki PAC w kolejnych cyklach leczenia o 20%;
- Śródmiąższowe zapalenie płuc – ryzyko jest zwiększone przy stosowaniu PAC w skojarzeniu z RTH;
- Zwiększone ryzyko toksyczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (może pojawić się zwiększona mielosupresja). Nie należy podawać PAC pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy – w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia PAC mogą pojawić się objawy ciężkiej lub uporczywej biegunki;
- Działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne – konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji podczas i do 6 mies. po zakończeniu leczenia PAC;
- Zawartość alkoholu – 393 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml;

- Zawartość rycynooleinianu makroglicerolu – może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości [75–78].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PAC [75–77]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenia <sup>a</sup> , zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie, łagodne reakcje nadwrażliwości <sup>b</sup> , neurotoksyczność <sup>c</sup> , niedociśnienie tętnicze, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błon śluzowych, łysienie, ból stawów i mięśni
Często (≥1/100 do <1/10)	bradykardia, przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry, reakcje w miejscu podania <sup>d</sup> , znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej

a) Głównie zakażenia dróg moczowych i górnych dróg oddechowych; b) przede wszystkim uderzenia gorąca i wysypka; c) głównie neuropatia obwodowa; d) w tym miejscowy obrzęk, ból, rumień, stwardnienie, w sporadycznych przypadkach wynaczynienie może prowadzić do zapalenia tkanki łącznej, zwłóknienia skóry i martwicy skóry.

## STATUS REJESTRACYJNY

W Polsce dostępne są trzy produkty lecznicze, których substancja czynna jest PAC oraz jeden produkt leczniczy, w którym PAC występuje w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą – Abraxane (Tabela 21).

Tabela 21.  
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest PAC [75–78]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Paclitaxel Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	7 czerwca 2011 r.
Paclitaxel-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	17 stycznia 2007 r.
Paclitaxelum Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	24 luty 2011 r.
Abraxane	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	11 stycznia 2008 r.

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe oraz Paclitaxelum Accord są refundowane w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [59]. Produkt leczniczy Abraxane jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.85. leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki [59].

## 7.2.2. Karboplatyna

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA02 [79–82].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Karboplatyna jest pochodną cisplatyny, działa poprzez indukowanie zmian w nadspiralnej konformacji DNA polegających na wytwarzaniu wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia syntezy DNA [79–82].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Przezroczysty do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań [79–82].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Karboplatyna jest wskazana do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym nowotworów:

- raka jajnika, pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowanym, podczas leczenia I rzutu, a także gdy wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne – w terapii II rzutu;
- drobnokomórkowego raka płuca [79–82].

### PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (ocena korzyści względem ryzyka dla pacjenta), ciężkie zahamowanie czynności szpiku, krwawiące guzy, istotne klinicznie krwawienie, jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze, ciężka reakcja alergiczna na CAR lub inne związki zawierające platynę w przeszłości, ciąża i okres karmienia piersią, zaburzenia słuchu [79–82].

### DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Karboplatyna podawana jest i.v.(dożylnie), pod kontrolą lekarza specjalisty, w dawce ustalonej w zależności od tego czy pacjent był wcześniej leczony, czy planowana jest monoterapia, czy leczenie w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi oraz z uwzględnieniem czynności nerek pacjenta. Opis dostępny w ChPL [79–82].

### SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy – należy regularnie wykonywać morfologię krwi obwodowej podczas leczenia CAR i co do zasady nie powtarzać podawania kolejnych kursów



wstrzyknąć CAR do czasu, gdy liczba leukocytów, neutrofilii i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych;

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego – często obserwowana jest niedokrwistość, może wystąpić niedokrwistość hemolityczna, a nawet zespół hemolityczno-mocznicowy;
- Wtórna białaczka – może wystąpić po kilku latach od zakończenia leczenia CAR;
- Choroba wątroby i dróg żółciowych – zalecana jest obserwacja pacjenta pod kątem zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego;
- Nefrotoksyczność – należy monitorować czynność nerek;
- Neurotoksyczność (obwodowy układ nerwowy) – szczególnie u pacjentów > 65 r.ż. i u wcześniej leczonych cisplatiną, zwykle ogranicza się do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych;
- Ośrodkowy układ nerwowy/ słuch i wzrok – zaleca się przeprowadzanie rutynowych badań neurologicznych oraz badań słuchu. Karboplatyna może powodować skumulowaną ototoksyczność;
- Mutagenność i karcynogenność;
- Zespół rozpadu guza – należy obserwować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem tj. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych;
- Reakcje nadwrażliwości – bardzo często mogą wystąpić reakcje alergiczne na CAR, wymagające przerwania perfuzji i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego;
- Wpływ na przewód pokarmowy – zalecana jest premedykacja ze względu na działanie emetogenne CAR;
- Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii – może przebiegać z drgawkami, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, splątaniem, utratą wzroku i innymi zaburzeniami widzenia i zaburzeniami neurologicznymi, rozpoznawany w oparciu o wynik rezonansu magnetycznego;
- Pacjenci w podeszłym wieku – większe ryzyko ciężkiej małopłytkowości oraz częstsze przypadki niewydolności nerek;
- Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek – należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących CAR [79–82]

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często ( $\geq$ 1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia CAR [79–82]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, subkliniczny spadek ostrości słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000–8000 Hz), wymioty, nudności, ból i skurcze brzucha, ból, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, nieprawidłowe wyniki testu czynności wątroby, zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenia, krwotok, nadwrażliwość, reakcje rzekomoanafilaktyczne, neuropatia obwodowa, parestezja, zmniejszenie odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, rzadkie przypadki utraty wzroku, szum w uszach, utrata słuchu, zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia oddechowe, śródmiąższowa choroba płuc, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przelyku, zaburzenia czynności wątroby, łysienie, zaburzenia skóry, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni i stawów, zaburzenia układu moczowo-płciowego, astenia, gorączka, dreszcze, Zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi

## STATUS REJESTRACYJNY

W ramach CTH w Polsce, dostępne są cztery produkty lecznicze, które przedstawiono w tabeli (Tabela 23) ze wskazaniem podmiotu odpowiedzialnego i daty pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tabela 23.  
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest CAR [79–82]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Carboplatin-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	27 października 1999 r.
Carboplatin Pfizer	Pfizer Europe MA EEIG	31 grudnia 1999 r.
Carboplatin Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	14 kwietnia 2010 r.
Carbomedac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	16 listopada 2010 r.

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Karboplatyna jest refundowana w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [59].

## 8. Bibliografia

1. Z rakiem trzonu macicy można skutecznie walczyć. *Onkologia 2023 – perspektywy*. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/325996,z-rakiem-trzonu-macicy-mozna-skutecznie-walczyz> (5.3.2024).
2. Stelmach M. (2022) W Polsce rośnie liczba zgonów kobiet z powodu raka trzonu macicy. Dostęp: <https://www.termedia.pl/onkologia/W-Polsce-rosnie-liczba-zgonow-kobiet-z-powodu-raka-trzonu-macicy,48395.html> (24.11.2023).
3. Polskie pacjentki nie muszą umierać na raka trzonu macicy. *Zdrowie Kobiety 2023*. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/319943,polskie-pacjentki-nie-musza-umierac-na-raka-trzonu-macicy> (24.11.2023).
4. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (wybrano filtry typ nowotworu: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (26.8.2024).
5. Uterine Cancer: Statistics. Dostęp: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics> (22.3.2024).
6. Scottish Medicines Consortium - Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/> (5.3.2024).
7. NICE. (2022) Single Technology Appraisal - Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. Appraisal Committee Meeting – 2 November 2021, 1st Committee meeting. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/documents/committee-papers>.
8. Sygut-Mirek M. Jak skuteczniej leczyć raka endometrium? Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Jak-skuteczniej-leczyc-raka-endometrium-,51931.html> (11.9.2023).
9. Misiurewicz-Gabi A. (2023) Jak skuteczniej leczyć raka endometrium? *Kurier Medyczny* 4:15–17.
10. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, i in. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* NEJMoa2216334.
11. clinicaltrials.gov. NCT03981796, A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). (8.9.2023).
12. FDA Highlights of Prescribing Information - Jemperli - 7/2023. Dostęp: [https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en\\_US/Prescribing\\_Information/Jemperli/pdf/JEMPERLI-PI-MG.PDF](https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Jemperli/pdf/JEMPERLI-PI-MG.PDF) (18.9.2023).
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (11.9.2023).
14. (2023) FDA approves dostarlimab-gxly with chemotherapy for endometrial cancer. [fda.gov.pl](https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-dostarlimab-gxly-chemotherapy-endometrial-cancer), Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-dostarlimab-gxly-chemotherapy-endometrial-cancer> (19.9.2023).
15. Jemperli (dostarlimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli> (11.3.2024).
16. Huvila J, McAlpine J. Endometrial cancer: Pathology and classification - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification> (5.3.2024).
17. Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidziński M, Sawicki W. (2023) The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *JCM* 12(4):1480.
18. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J. (2013) Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_06\\_Nowotwory\\_kobiecego\\_ukladu\\_plciowego\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf).
19. Trzon macicy - Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/rak-trzonu-macicy/> (26.8.2024).

20. Klemba A, Kukwa W, Bartnik E, Krawczyk T, Ścińska A, Golik P, Czarnecka AM. (2008) [Molecular biology of endometrial carcinoma]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 62:420–432.
21. Blecharz P, Szymański P. Rak endometrium - Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/99421> (5.3.2024).
22. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:e1807929.
23. Śmigiel R, Stembalska A, Stal A, Jonkisz A, Trusewicz A, Dobosz T, Grzebieniak Z, Sąsiadek M. (2006) The microsatellite instability in patients with colon cancer treated in Lower Silesia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 15:29–36.
24. Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. (2014) Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Wars)* 10(1):70–76.
25. Wojciechowska U, Kościańska B, Nowaczyk M. (2007) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii. Trzecia edycja. Centrum Onkologii – Instytut Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD\\_O\\_3\\_PL.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD_O_3_PL.pdf).
26. Endometrial cancer statistics. wcrf.org, Dostęp: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/> (15.9.2023).
27. WHO. Global Cancer Observatory. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (26.8.2024).
28. Władysiek M, Chudecka-Głaz A, Łacko A, Nowakowski A, Kostrzewska K, Jakubiak R, Plisko R. (2021) Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne. Warszawa.
29. Morga J. (2022) Eksperci: w Polsce rośnie liczba zgonów kobiet z powodu raka trzonu macicy. pap.pl, Dostęp: <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1412772%2Ceksperci-w-polsce-rosnie-liczba-zgonow-kobiet-z-powodu-raka-trzonu-macicy> (15.9.2023).
30. Misiurewicz-Gabi A. (2023) Polki częściej umierają na raka endometrium. Dostęp: <https://www.termedia.pl/Polki-czesciej-umieraja-na-raka-endometrium,147,50595,1,0.html> (15.9.2023).
31. Zuchnicka R, Jasiak-Rysz P, Pyrc-Moneta E. Analiza wpływu na budżet. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. HTA Consulting 2024.
32. 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.
33. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C, Abal M, Altundag O, Amant F, Leeuwenhoek A van, i in. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27(1):16–41.
34. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, i in. (2017) Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstetrics & Gynecology* 129(6):1059–1067.
35. Chen L, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening> (24.11.2023).
36. (2019) Rak trzonu macicy – objawy, diagnostyka, rokowania. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-trzonu-macicy/> (15.9.2023).
37. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N, Endometrial Cancer Staging Subcommittee FWCC. (2023) FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 162(2):383–394.
38. Piątek S, Szewczyk G, Jalinik K, Sobiczewski P, Bidziński M. (2021) Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej — zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 6(1):1–8.
39. Grosman-Dziewiszek P, Dziegiel P, Zabel M. (2011) Zaburzenia ekspresji genów w raku endometrium jako cel terapii. *Ginekologia Polska* 82(4):.
40. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, i in. (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 31(1):.
41. Mathews C, Im E, Alfaya L, Travers K, Gibson CJ. (2019) Review of evidence for predictive value of microsatellite instability/mismatch repair status in response to non-anti-PD-(L)1 therapies in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *Poster presented at the Society for Immunotherapy of Cancer 34th Annual Meeting, 2019P138*.

42. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. (2021) Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 155(S1):45–60.
43. Plaxe S, Mundt A. (2023) Treatment of low-risk endometrial cancer. *UpToDate*.
44. Kesterson J. (2023) Fertility preservation in patients with endometrial carcinoma. *UpToDate*.
45. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzber CL, Giornelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N. (2022) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* S0923753422012078.
46. American Cancer Society. Endometrial Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer.html> (24.11.2023).
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf).
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) (15.6.2022).
49. 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, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
50. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. (2000) Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The Lancet* 356(9227):373–378.
51. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J. (1997) Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the european lung cancer working party. *European Journal of Cancer* 33(14):2326–2332.
52. Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, Thomas ZM, French P, Lin BK, Sashegyi A, Wolf J, Yang JC-H, Drilon A. (2022) Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. *ESMO Open* 7(2):100398.
53. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. (2018) Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *BJR* 91(1084):20170457.
54. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research* 15(23):7412–7420.
55. National Comprehensive Cancer Network. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Uterine Neoplasms. Version 2.2024. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (26.8.2024).
56. Campos S, Cohn D. (2023) Treatment of metastatic endometrial cancer - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-endometrial-cancer> (24.11.2023).
57. Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie A. (2021) British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. Dostęp: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/British-Gynaecological-Cancer-Society-v13-for-website-with-figure1.pdf>.
58. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. (2022) SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 24(4):625–634.
59. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (26.8.2024).
60. (2024) NICE Technology appraisal guidance. Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta963/resources/dostarlimab-with-platinumbased-chemotherapy-for-treating-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82615787788741> (26.8.2024).
61. Scottish Medicines Consortium - Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-smc2635-full/> (5.3.2024).
62. Dostarlimab (Jemperli®). HTA ID: 21045. Dostęp: <https://www.ncpe.ie/dostarlimab-jemperli-hta-id-21045/> (26.8.2024).
63. PBAC meeting outcomes – November 2023 PBAC meeting. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023-v2.pdf> (26.8.2024).

64. (2024) CADTH Reimbursement Recommendation Dostarlimab (Jemperli). *Canadian Journal of Health Technologies* 4(5):.
65. (2023) HAS, Commission de la Transparence, Dostarlimab, Jemperli. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3466095/fr/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3466095/fr/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre) (5.3.2024).
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostarlimab. Resolution of 20 June 2024. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/708/> (26.8.2024).
67. (2023) AOTMiT, Rekomendacja Prezesa Agencji, Jemperli, Dostarlimab (nr 46/2023). Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/134/REK/2023\\_04\\_27\\_BP\\_Rekomendacja\\_46-2023\\_Jemperli\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/134/REK/2023_04_27_BP_Rekomendacja_46-2023_Jemperli_BIP_REOPTR.pdf) (15.9.2023).
68. (2022) AOTMiT | 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 | Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 12/2022. AOTMiT Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Jemperli\\_12\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf).
69. (2022) Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologiei-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022>.
70. (2023) Sesja: Nowotwory ginekologiczne kobiet. Priorytety w Ochronie Zdrowia. Warszawa. Dostęp: <https://www.termedia.pl/Konferencja-Priorytety-w-Ochronie-Zdrowia-2023-MATERIALY-VIDEO-2023,1797,24287.html> (11.9.2023).
71. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
72. (2021) Draft guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Rev.6. EMA Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-scientific-guideline> (5.3.2024).
73. Assessment report - Jemperli International non-proprietary name: dostarlimab. Procedure No. EMEA/H/C/005204/0000. European Medicines Agency Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf).
74. Jemperli (dostarlimab) - An overview of Jemperli and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jemperli-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jemperli-epar-medicine-overview_en.pdf).
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic>.
76. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf) (12.4.2022).
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin-Ebewe. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
81. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic> (12.4.2022).
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).

## 9. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym zaproponowana przez ekspertów TCGA [16].....	13
Tabela 2.	Klasyfikacja nowotworów złośliwych trzonu macicy zgodnie z ICD-10 [25].....	15
Tabela 3.	Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2021 – dane KRN (stan na dzień 26.08.2024) [4].....	18
Tabela 4.	Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2021 – dane KRN (stan na dzień 26.08.2024) [4].....	19
Tabela 5.	Czynniki predysponujące i zmniejszające ryzyko rozwoju raka endometrium.....	20
Tabela 6.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2009 r.) [17].....	23
Tabela 7.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2023 r.) [37].....	24
Tabela 8.	Grupy prognostyczne raka endometrium.....	25
Tabela 9.	5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem endometrium w zależności od stopnia zaawansowania FIGO 2009.....	26
Tabela 10.	Porównanie definicji różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie [49, 53, 54].....	31
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.....	32
Tabela 12.	Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia systemowego pierwszej linii pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.....	34
Tabela 13.	Terapie stosowane w leczeniu systemowego raka endometrium wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [59].....	36
Tabela 14.	Rekomendacje finansowe agencji HTA w sprawie finansowania dostarlimabu we wnioskowanej populacji.....	38
Tabela 15.	Podsumowanie pozytywnych rekomendacji finansowych w sprawie finansowania dostarlimabu we wskazaniach wykraczających poza wnioskowaną populację.....	40
	.....	41
Tabela 17.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem.....	49
Tabela 18.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®.....	49
Tabela 19.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dostarlimabem [47].....	52
Tabela 20.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PAC [75–77].....	55
Tabela 21.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest PAC [75–78].....	55
Tabela 22.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia CAR [79–82].....	58
Tabela 23.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest CAR [79–82].....	58
	.....	65
	.....	67
	.....	75
Tabela 27.	NCCN – kategorie poszczególnych bloków i definicje.....	76
Tabela 28.	Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy [59].....	78

## 10. Spis wykresów

Wykres 1.	Zapadalność na raka trzonu macicy oraz śmiertelność w roku 2022 dla wybranych krajów Europy (współczynnik surowy; estymacja GLOBOCAN 2022) [27].....	17
Wykres 2.	Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2021 – dane KRN (stan na dzień 26.08.2024) [4] .....	18





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

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

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

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

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



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

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

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

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

## Aneks B. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje

Tabela 27.  
NCCN – kategorie poszczególnych bloków i definicje

Wynik	Definicja
<b>Skuteczność (E)</b>	
5	<b>Wysoce skuteczny:</b> wyleczenie prawdopodobne i często zapewnia długoterminową przewagę w przeżyciu.
4	<b>Bardzo skuteczny:</b> wyleczenie mało prawdopodobne, ale czasami zapewnia długoterminową przewagę w przeżyciu.
3	<b>Umiarkowanie skuteczny:</b> niewielki wpływ na przeżycie, ale często zapewnia kontrolę choroby.
2	<b>Minimalna skuteczność:</b> brak lub nieznamy wpływ na przeżycie, ale czasami zapewnia kontrolę choroby.
1	<b>Paliatywna:</b> zapewnia jedynie korzyści objawowe.
<b>Bezpieczeństwo (S)<sup>a</sup></b>	
5	<b>Zwykle brak znaczącej toksyczności:</b> niezwykła lub minimalna toksyczność; brak ingerencji w czynności życia codziennego (ADL).
4	<b>Okazjonalnie toksyczne:</b> rzadkie znaczące działania toksyczne lub tylko toksyczność niskiego stopnia; niewielka ingerencja w ADL.
3	<b>Umiarkowanie toksyczne:</b> umiarkowana toksyczność, która wpływa na ADL.
2	<b>Umiarkowanie toksyczne:</b> często występują znaczne działania toksyczne, ale toksyczność zagrażająca życiu/śmiertelna jest rzadkością; ingerencja w ADL jest częsta.
1	<b>Wysoce toksyczny:</b> znaczna toksyczność lub toksyczność zagrażająca życiu/śmiertelna występuje często; ingerencja w ADL jest zwykła i poważna.
<b>Jakość (Q)</b>	
5	<b>Wysoka jakość:</b> wiele dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań i/lub metaanaliz.
4	<b>Dobra jakość:</b> jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych.
3	<b>Średnia jakość:</b> randomizowane badanie (badania) niskiej jakości lub dobrze zaprojektowane nierandomizowane badanie (badania).
2	<b>Niska jakość:</b> opisy przypadków lub bogate doświadczenie kliniczne.
1	<b>Niska jakość:</b> niewiele dowodów lub ich brak.
<b>Spójność (C)</b>	
5	<b>Wysoce spójny:</b> wiele badań z podobnymi wynikami.
4	<b>Głównie spójne:</b> wiele badań z pewną zmiennością wyników.

Wynik	Definicja
3	<b>Mogą być spójne:</b> niewiele badań lub tylko badania z kilkoma pacjentami, randomizowanymi lub nie, z pewną zmiennością wyników.
2	<b>Niespójne:</b> znaczące różnice w kierunku wyników między badaniami jakościowymi.
1	<b>Tylko niepotwierdzone dowody:</b> dowody u ludzi oparte na niepotwierdzonych doświadczeniach.
Przystępność (A)	
5	<b>Bardzo tanie</b>
4	<b>Niedrogie</b>
3	<b>Umiarkowanie drogie</b>
2	<b>Drogie</b>
1	<b>Bardzo drogie</b>

a) W przypadku znacznej toksyczności przewlekłej lub długotrwałej, wynik zmniejszony o 1  
ADL – czynności życia codziennego (*activities of daily living*)

## Aneks C. Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy

Tabela 28.  
Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy [59]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
<b>w ramach katalogu A</b>							
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	05909991256197	129.0	149,69	158,67	175,95	ryczałt <sup>a</sup>
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	05909991335564	129.0	151,20	160,27	175,95	ryczałt <sup>a</sup>
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	05909990082315	129.0	208,98	221,52	175,95	ryczałt <sup>a</sup>
Megestrolu acetas	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990614608	128.0	122,04	129,36	139,17	ryczałt <sup>a</sup>
Megestrolu acetas	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990437627	128.0	116,64	123,64	139,17	ryczałt <sup>a</sup>
Megestrolu acetas	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909991054519	128.0	116,64	123,64	139,17	ryczałt <sup>a</sup>
Megestrolu acetas	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990895977	128.0	116,64	123,64	139,17	ryczałt <sup>a</sup>
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	05909990331017	130.0	9,83	10,42	15,55	bezpłatny do limitu <sup>a</sup>
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	05909990775316	130.0	14,26	15,11	20,24	bezpłatny do limitu <sup>a</sup>
<b>w ramach katalogu B</b>							
Dostarlimabum <sup>b</sup>	Jemperli, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909991449872	1280.0	26107,82	27674,29	27674,29	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
<b>w ramach katalogu CTH</b>							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816194	1005.0	257,04	272,46	272,46	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816163	1005.0	39,96	42,36	42,36	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816170	1005.0	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816156	1005.0	18,25	19,34	15,07	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816187	1005.0	170,64	180,88	180,88	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450015	1005.0	24,62	26,10	15,07	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450022	1005.0	45,90	48,65	45,22	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450039	1005.0	139,32	147,68	135,66	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990662753	1005.0	186,84	198,05	180,88	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776733	1005.0	45,36	48,08	45,22	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776740	1005.0	138,78	147,11	135,66	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776726	1005.0	24,30	25,76	15,07	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990851058	1005.0	184,68	195,76	180,88	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477425	1005.0	41,90	44,42	44,42	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477432	1005.0	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477418	1005.0	24,84	26,33	15,07	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958535	1008.0	71,28	75,56	75,56	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958481	1008.0	9,03	9,57	7,56	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958504	1008.0	42,12	44,65	37,78	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838745	1008.0	8,64	9,18	7,56	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990894772	1008.0	62,64	66,40	66,40	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838769	1008.0	42,12	44,65	37,78	bezpłatny



Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	05909990241019	1010.1	54,96	58,26	58,26	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	05909990240913	1010.1	14,58	15,45	11,65	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	05909990240814	1010.2	72,52	76,87	76,87	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	05909991029500	1012.0	181,44	192,33	183,17	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	05909991029807	1012.0	172,80	183,17	183,17	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	05909991029609	1012.0	345,60	366,34	366,34	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	05909991029708	1012.0	86,40	91,58	91,58	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	05909990471027	1014.1	36,72	38,92	38,92	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	05909990471010	1014.1	10,93	11,59	7,78	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	05909990429011	1014.1	8,64	9,18	7,78	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	05909990614837	1014.1	82,08	87,00	77,84	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	05909990614844	1014.1	164,16	174,01	155,68	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	05909990429028	1014.1	41,04	43,50	38,92	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851409	1014.1	120,96	128,22	128,22	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851386	1014.1	10,15	10,76	7,78	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991141882	1014.1	61,56	65,25	65,25	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851393	1014.1	45,36	48,08	38,92	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104344	1015.0	540,00	572,40	526,61	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104320	1015.0	135,00	143,10	131,65	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104313	1015.0	27,00	28,62	26,33	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104337	1015.0	270,00	286,20	263,30	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909990796397	1015.0	124,20	131,65	131,65	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909990796373	1015.0	24,84	26,33	26,33	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909991029869	1015.0	248,40	263,30	263,30	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	05909990776115	1016.0	20,52	21,75	16,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	05909990776214	1016.0	41,04	43,50	32,00	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	05909990776313	1016.0	82,08	87,00	63,99	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	05909990776016	1016.0	12,31	13,05	8,00	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233297	1016.0	30,13	31,94	31,94	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233303	1016.0	60,37	63,99	63,99	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991198121	1016.0	20,52	21,75	16,00	bezpłatny
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	05909990450633	1018.0	14,57	15,44	13,18	bezpłatny
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	05909990336258	1018.0	72,36	76,70	65,88	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774784	1018.0	6,05	6,59	6,59	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774807	1018.0	60,48	64,11	64,11	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774791	1018.0	12,10	12,82	12,82	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477814	1018.0	7,45	7,99	6,59	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990478019	1018.0	72,36	76,70	65,88	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477913	1018.0	14,36	15,23	13,18	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976089	1020.0	81,00	85,86	85,86	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976072	1020.0	17,82	18,89	18,89	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976102	1020.0	162,00	171,72	171,72	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871032	1020.0	102,60	108,76	94,45	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990870998	1020.0	27,00	28,62	18,89	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871049	1020.0	205,20	217,51	188,89	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	05909990241118	1023.0	120,42	127,65	115,34	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	05909990241217	1023.0	217,62	230,68	230,68	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874361	1032.0	50,44	53,46	53,46	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874385	1032.0	67,39	71,43	71,43	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874347	1032.0	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874408	1032.0	135,00	143,10	143,10	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018390	1032.0	108,00	114,48	68,69	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018406	1032.0	145,80	154,55	103,04	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018383	1032.0	32,40	34,34	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018420	1032.0	324,00	343,44	206,07	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840274	1032.0	64,80	68,69	68,69	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840267	1032.0	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840281	1032.0	145,80	154,55	154,55	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909991037093	1032.0	259,20	274,75	274,75	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909991037086	1032.0	72,90	77,27	77,27	bezpłatny
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	05909990775316	1036.0	14,26	15,11	15,11	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669493	1041.0	35,89	38,04	30,60	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669523	1041.0	144,33	152,99	152,99	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573325	1042.1	169,35	179,52	133,26	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573349	1042.1	254,03	269,27	199,89	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668045	1042.1	216,00	228,96	228,96	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668052	1042.1	1080,00	1144,80	1144,80	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314439	1042.1	32,40	34,34	22,90	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314446	1042.1	162,00	171,72	114,48	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	05909990945016	1042.2	21,60	22,90	22,90	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	05909990945115	1042.2	108,00	114,48	114,48	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	05909991402365	1042.2	125,71	133,25	133,25	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	05909991402389	1042.2	188,57	199,89	199,89	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	05909991402402	1042.2	502,85	533,02	533,02	bezpłatny

a) bezpłatne w populacji >65 roku życia; b) refundowany w populacji pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym ( $\geq$ IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę.