

Analiza Problemu Decyzyjnego

IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego
raka endometrium

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 października 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	19
2.1 Rak endometrium (ICD-10: C54).....	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Obraz kliniczny.....	20
2.4 Rozpoznanie	20
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	26
2.6 Epidemiologia	27
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne i wpływ choroby na jakość życia	31
2.8 Leczenie raka endometrium	36
2.8.1 Wytyczne kliniczne	40
2.8.2 Finansowanie leczenia.....	50
2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	52
3 Wybór populacji docelowej.....	54
4 Liczebność populacji docelowej	57
5 Opis ocenianej interwencji	61
5.1.1 Durwalumab.....	62
5.1.2 Karboplatyna	74
5.1.3 Paklitaksel.....	81
5.1.4 Olaparyb.....	88
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	95
6 Rekomendacji agencji HTA	101
6.1 Rekomendacje AOTMiT	101
6.2 Rekomendacje zagraniczne	101
7 Dobór komparatorów.....	105
8 Dobór punktów końcowych	108
9 Zakres analiz.....	111

9.1	Analiza kliniczna	111
9.2	Analiza ekonomiczna	114
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	115
10	Załączniki.....	117
10.1	Klasyfikacje raka endometrium	117
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych	121
10.3	Opis komparatora – chemioterapia dwulekowa karboplatyna + paklitaksel	124
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium	125
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	144
10.6	Wnioskowany program lekowy	147
10.7	Skale i kwestionariusze	153
10.7.1	EORTC QLQ-C30	153
10.7.2	EuroQol EQ-5D.....	153
10.7.3	RECIST v1.1	154
10.7.4	iRECIST	155
10.7.5	imRECIST	156
10.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	157
	Spis Tabel	158
	Spis Wykresów	160
	Piśmiennictwo	161

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Wykaz skrótów

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

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

ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie lub ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> lub <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCC	Chemioterapia z wyboru lekarza (z ang. <i>Physician's Choice of Chemotherapy</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (z ang. <i>Programmed Death Receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 2 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 2</i>)
DUR	Durwalumab
CP	Chemioterapia dwulekowa karboplatyna + paklitaksel
DUR+OLA+CP	Durwalumab + karboplatyna + paklitaksel stosowane w I linii leczenia, z następującym po nich leczeniem podtrzymującym durwalumabem stosowanym w skojarzeniu z olaparybem
DUR+CP	Durwalumab + karboplatyna + paklitaksel stosowane w I linii leczenia, z następującym po nich leczeniem podtrzymującym durwalumabem w monoterapii
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
POLE	Nowotwory z mutacją w obrębie genu <i>POLE</i> (syn. <i>POLE EDM/ POLE mut</i>)
PR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesteron Receptor</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>

SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TMB-H	Wysokie obciążenie mutacyjne nowotworów (z ang. <i>High Tumor Mutational Burden</i>)
UICC	<i>International Union Against Cancer</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktów leczniczych durwalumab (IMFINZI) i olaparyb (LYNPARZA) – durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy trzonu macicy, któremu zgodnie z klasyfikacją ICD-10 przypisany jest kod C54, obejmuje **raka endometrium** zwanego również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, który jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. W rozwoju raka endometrium kluczową rolę odgrywa nadmierna stymulacja endometrium przez estrogeny, bez równoważącego działania progestagenów.

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

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

(dMMR, z ang. *deficient mismatch repair*) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI).

Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w 2021 r. odnotowano 6 024 zachorowania oraz 1 647 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54). Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wskazują, że w 2023 r. liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 46 476 osób.

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

Oceniana interwencja i dobór populacji docelowej

Lek IMFINZI jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:

1. produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)
2. produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) (*ChPL Imfinzi 2024, KE Imfinzi 2024*).

Wnioskowany program lekowy określa szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:

- 1) histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego
- 2) potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem:
 - 2a) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem**: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, **dMMR**) lub wysokiej

niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instabilityhigh*, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,

2b) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem z olaparybem** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite stable*; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.

- 3) niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

W przypadku kwalifikacji chorych do pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego raka endometrium wymagane jest niestosowanie wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej. Kwalifikacji do pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej podlegają także pacjentki z rakiem nawrotowym (poddane uprzednio leczeniu operacyjnemu – w badaniu *DUO-E* ponad 50%, w tym także część leczona uprzednio chemioterapią uzupełniającą [zgodnie z polskimi

wytycznymi PTGO 2023 jest to naprzemiennie cisplatyna z teleradioterapią oraz karboplatyna z paklitakselem] – w badaniu *DUO-E* ponad 20% łącznej populacji). W takim przypadku warunkiem kwalifikacji jest jednak możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na związkach platyny w I linii leczenia choroby zaawansowanej (do takiego schematu jest dodawany durwalumab). W badaniu *DUO-E* oceniającym schemat leczenia będący przedmiotem niniejszych analiz wymagano by pacjentki nie otrzymywały I linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej, a w przypadku choroby nawrotowej dopuszczano możliwość zastosowania leczenia systemowego wyłącznie w ramach adjuwantu, przy czym włączenie do badania mogło nastąpić wyłącznie jeśli okres od ostatniej dawki takiego leczenia do nawrotu wynosił co najmniej 12 miesięcy. Zapisy te wynikają z obecnego stanu wiedzy w tym wytycznych praktyki klinicznej, które wskazują, że ponowne zastosowanie chemioterapii u chorych uprzednio ją stosujących może być dopuszczalne wyłącznie w przypadku odpowiednio długiego czasu do progresji/nawrotu (wg wytycznych dotyczących II linii leczenia raka endometrium *BGCS 2022* po ponad 6 miesiącach od zastosowania chemioterapii związkami platyny). Kryteria wnioskowanego programu lekowego należy więc interpretować jako sytuację, gdy skojarzenie durwalumabu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny będzie możliwe do zastosowania wyłącznie u chorych, u których od zastosowania chemioterapii uzupełniającej upłynął odpowiednio długi czas i nie stwierdzono oporności na to leczenie. W innym przypadku chora z nawrotem na etapie choroby zaawansowanej powinna być leczona schematami, jak po nieskuteczności I linii leczenia choroby zaawansowanej. Bezpośrednio z powyższego wynika przyjęty w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego zapis :

u pacjentek z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (kryterium zgodne z wytycznymi BGCS 2022 oraz zaakceptowanym programem lekowym dla dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia choroby pierwotnie zaawansowanej lub nawrotowej).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Ponieważ durwalumab jest dodany do chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny, warunkiem jest możliwość zastosowania takiego leczenia systemowego. W przypadku kwalifikacji chorych do pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego raka endometrium wymagane jest niestosowanie wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej. Kwalifikacji do pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej podlegają także pacjentki z rakiem nawrotowym, w takim przypadku warunkiem kwalifikacji jest jednak możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na związkach platyny w I linii leczenia choroby zaawansowanej (do takiego schematu jest dodawany durwalumab) zgodnie z wytycznymi stosowanej w tej grupie wyłącznie w przypadku odpowiednio długiego czasu do progresji/nawrotu – co szczegółowo wyjaśniono powyżej. Z powyższego wynika przyjęty w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego zapis: u pacjentek z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią)

jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Wytyczne kliniczne wskazują, że dla chorych w I linii leczenia choroby zaawansowanej właściwym postępowaniem, stanowiącym standard leczenia jest chemioterapia w skojarzeniu karboplatyna + paklitaksel (PTGO 2023, NCCN 3.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022), a leczenie to jest finansowane w warunkach polskich. Również eksperci ankietowani przez AOTMiT wskazali, że leczenie to stanowi rzeczywistą praktykę kliniczną polską w rozpatrywanej populacji (AOTMiT AWA 109/2024). Z tego względu należy uznać, że dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji – zgodnie z zaleceniami skojarzenie karboplatyny i paklitakselu.

Wytyczne wskazują ponadto, że w leczeniu rozważanej populacji docelowej można zastosować dostarlimab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel (NCCN 3.2024). Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR)/ MSI-H i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego (ChPL Jemperli 2024). Należy jednak zauważyć, że w warunkach polskich leczenie dostarlimabem finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148), ale w monoterapii i dopiero na późniejszym etapie choroby, w II linii leczenia, u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium $\geq$ IIIB) rakiem endometrium, po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub

nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę. Dodatkowo, analizy przedkładane do MZ i AOTMiT związane z refundacją leku JEMPERLI w tym wskazaniu prowadzono wyłącznie w oparciu o wyniki badania *GARNET*, gdzie wśród kryteriów kwalifikacji wskazano konieczność progresji po schemacie z wykorzystaniem platyny i wcześniejsze zastosowanie nie więcej niż dwóch linii terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej (*Oaknin 2022*). W chwili obecnej dostępne są już co prawda dane z badania *RUBY*, gdzie oceniano dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel w identycznej jak durwalumab populacji, czyli w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub przerzutowego raka endometrium u chorych wcześniej nieleczonych systemowo (*Mirza 2023, Mirza 2024, Powell 2024*), ale nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji, gdyż w chwili obecnej nie jest technologią finansowaną ze środków publicznych, stanowiącą rzeczywistą praktykę kliniczną w ocenianej populacji docelowej.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

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

i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej
 - potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego
 - niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.
 - potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem:
 - o w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę a następnie w terapii podtrzymującej

- durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instabilityhigh*, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,
- o w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite stable*; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza
 - stan sprawności 0-2 według skali ECOG
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST
 - wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne
 - **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – durwalumab [DUR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem [CP] stosowany zgodnie z aktualną ChPL IMFINZI, po którym następuje leczenie podtrzymujące:
 - durwalumabem w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) [grupa DUR +CP]
 - durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem [OLA] w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) [grupa DUR+OLA+CP]
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – chemioterapia standardowa – skojarzenie karboplatyna + paklitaksel [CP]
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, StD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do zastosowania kolejnej terapii lub zgonu (TFST, TSST), jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem
 - bezpieczeństwo
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.
- Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na

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

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie

wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktami leczniczymi IMFINZI i LYNPARZA jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy,

odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka endometrium.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktów leczniczych durwalumab (IMFINZI) i olaparyb (LYNPARZA) – durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak endometrium (ICD-10: C54)

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

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

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

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

2.2 Etiologia i patofizjologia

W rozwoju raka endometrium kluczową rolę odgrywa nadmierna stymulacja endometrium przez estrogeny, bez równoważącego działania progestagenów. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania zaliczają się: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, długi czas trwania miesiączkowania, leczenie tamoksyfenem oraz zespół Lyncha (w tym zespole ryzyko wynosi 30–60% w ciągu całego życia) (PTOK 2013).

2.3 Obraz kliniczny

U chorych na raka endometrium pojawiają się niespecyficzne objawy, które stają się bardziej nasilone i częstsze wraz z postępem i rozprzestrzenianiem się choroby. Najbardziej powszechnym symptomem tego nowotworu jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych (NCI 2020). Mogą również wystąpić upławy i ropnie. W momencie rozpoznania u około 50% pacjentek stwierdza się niedokrwistość, spowodowaną nadmierną utratą krwi. Objawy związane z niedokrwistością mogą obejmować zmęczenie, osłabienie, bóle głowy, nieregularne bicie serca, zawroty głowy i duszność. Niedokrwistość dodatkowo prowadzi do zwiększenia niedotlenienia guza i niestabilności chromosomów, co skutkuje wyższą częstością mutacji i większą agresywnością nowotworu (Biete 2017, Ionică 2024, Mahdy 2024, Morice 2016).

2.4 Rozpoznanie

U większości pacjentek rak trzonu macicy jest diagnozowany na wczesnym etapie, co wynika z częstego występowania krwawień z dróg rodnych (PTOK 2013).

Rozpoznanie patomorfologiczne opiera się na analizie materiału uzyskanego podczas biopsji (PTOK 2013). Zaleca się wykonanie biopsji endometrium (abrazji, biopsji aspiracyjnej, biopsji histeroskopowej – brak preferencji co do metody) u kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym, u których grubość endometrium przekracza 3 mm, u kobiet z dojrzałą postacią ziarniszcza leczonych zachowawczo oraz u kobiet z krwawieniem podczas stosowania tamoksyfenu do 5 lat (PTGO 2023).

Wynik histopatologiczny biopsji endometrium powinien określać typ histologiczny, a w przypadku raka endometrialnego, stopień jego zróżnicowania histopatologicznego według kategorii *low-grade* (G1/G2) i *high-grade* (G3) (PTGO 2023). Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka (*grading*), zależnie od procentu utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki): rak

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

Dodatkowo, zgodnie z klasyfikacją WHO z 2020 roku, wyróżnia się 10 histologicznych podtypów złośliwych rozrostów nabłonka trzonu macicy (PTGO 2023), które zostały podsumowane w poniższej tabeli.

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

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

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

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

Badania morfologiczno-kliniczne wykazały, że dotychczasowy podział raka endometrium oparty na kryteriach histologicznych / *gradingu* nie zapewnia w pełni wiarygodnej oceny rokowania ani odpowiedzi na zastosowane leczenie. W związku z tym zaleca się stosowanie klasyfikacji molekularnej raków trzonu macicy (*PTGO 2023*). W ramach projektu TCGA, zrealizowanego w 2013 roku, zidentyfikowano cztery molekularne podtypy raka endometrium, które różnią się profilem mutacji i rokowaniami:

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

Spośród tych podtypów mutacje w genie *POLE* wykrywane są w jedynie 6-9% przypadków raka endometrium (*PTGO 2023*). Jednak raki zaliczane do podgrupy *POLE-mut/POLE EDM* często charakteryzują się wysoką złośliwością histologiczną i reprezentują endometrioidalny podtyp nowotworu. Najważniejszą ich cechą kliniczną jest doskonałe rokowanie oraz długie przeżycie pacjentek, pod warunkiem wykrycia określonego wariantu mutacji w genie *POLE* (patologiczne warianty: p.Pro286Arg, p.Val411Leu, p.Ser297Phe, p.Ala456Pro i p.Ser459Phe) (*Wilczyński 2023*).

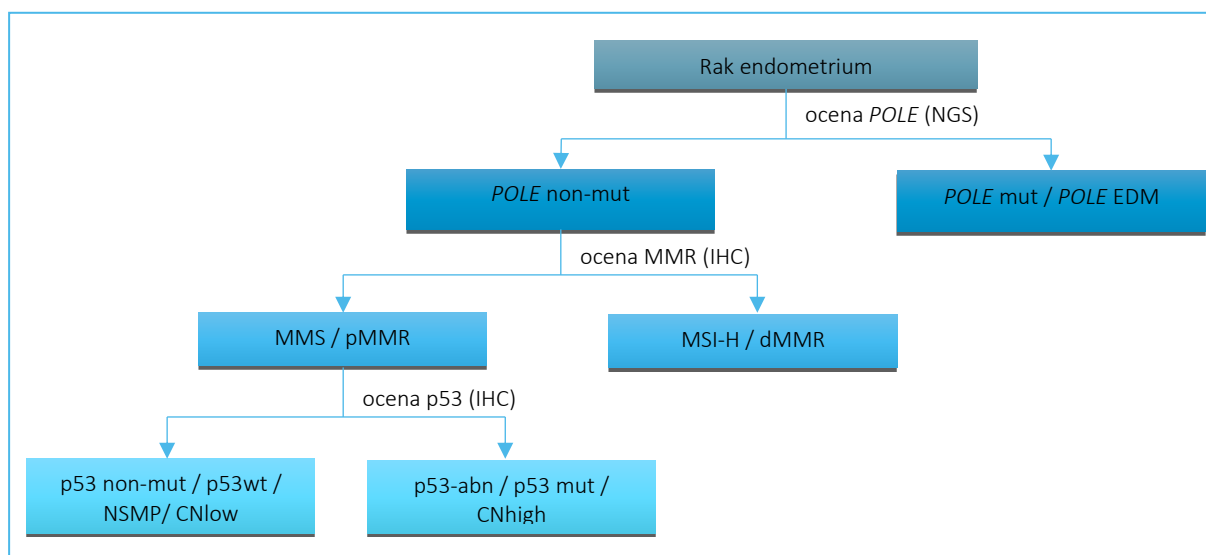
Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (*MMR*, z ang. *mismatch repair*) to kluczowy proces dla utrzymania stabilności genomu, polegający na korygowaniu błędów powstałych podczas replikacji i rekombinacji genów, które prowadzą do tworzenia niesparowanych zasad. Upośledzenie tego procesu

(dMMR, z ang. *deficient mismatch repair*) powoduje niestabilność genomu oraz kumulację mutacji, szczególnie w regionach prostych, powtarzalnych sekwencji DNA, znanych jako mikrosatelity. Skutkiem tego jest niestabilność mikrosatelitarna (MSI, z ang. *microsatellite instability*), która prowadzi do hiper-mutacji (10-100 mutacji/Mb) (Wilczyński 2023). W badaniach wykrywa się mutacje genów *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* i *MSH6*, delecje w kodonie genu *EPCAM* (Toboni 2023), mutacje somatyczne („Lynch-like”) oraz hipermetylację promotora genu *MLH1* (Manning-Geist 2022).

Kolejna podgrupa raków z niską zmiennością liczby kopii genów (CNlow, z ang. *copy number low*) obejmuje raki endometrium typu *low grade*, w których nie występuje zjawisko MSI. Ostatnią grupę według klasyfikacji TCGA stanowią raki surowicze z mutacją w genie *p53*, charakteryzujące się wysoką zmiennością liczby kopii genów (CNhigh, z ang. *copy number high*) i złym rokowaniem (Wilczyński 2023).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) wskazują na konieczność przeprowadzenia klasyfikacji molekularnej na etapie diagnozowania raka endometrium (biopsji), a jeśli to niemożliwe, najpóźniej podczas podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym. Obowiązkowa klasyfikacja molekularna jest zalecana u każdej pacjentki, u której rozważa się leczenie oszczędzające płodność, oraz u chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego. Zalecaną metodą klasyfikacji molekularnej według wytycznych PTGO jest algorytm ProMisE (PTGO 2023), oparty na klasyfikacji zaproponowanej przez TCGA (Wilczyński 2023). Uproszczony algorytm ProMisE został przedstawiony poniżej.

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



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

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

Analizowany problem decyzyjny dotyczy:

1. histologicznie **pierwotnie zaawansowanego (w stopniu III lub IV) lub nawrotowego raka endometrium** o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego
2. **z potwierdzonym statusem MMR/MSI guza** zwalidowanym testem:
 - 2a) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem**: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, **dMMR**) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instabilityhigh*, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,
 - 2b) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem z olaparybem** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, **pMMR**) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite stable*; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.
3. niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

W tabeli poniżej podsumowano molekularną klasyfikację raków endometrium.

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

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

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

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

Inną opcją zalecaną przez PTGO, zamiast stosowania wyżej opisanego algorytmu, jest możliwość wykorzystania kompleksowego algorytmu, który obejmuje jednoczesną ocenę statusu p53, MMR i POLE (zarówno za pomocą IHC, jak i NGS), wraz z dodatkowymi badaniami mutacji w genach *BRCA*, *CTNNB1* oraz *POLD1* (Wilczyński 2023).

Przed podjęciem decyzji o leczeniu, zaleca się wykonanie rezonansu magnetycznego z kontrastem, który jest najskuteczniejszą metodą oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium. Tomografia komputerowa jest użyteczna jedynie w ocenie rozsiewu raka endometrium poza miednicę (PTGO 2023). W związku z tym, po potwierdzeniu histopatologicznym nowotworu, a przed podjęciem decyzji

o sekwencji leczenia raka endometrium, należy przeprowadzić kliniczno-radiologiczną ocenę stopnia zaawansowania, bazując na badaniu ginekologicznym, rezonansie magnetycznym miednicy oraz tomografii komputerowej jamy brzusznej i klatki piersiowej (*PTGO 2023, PTOK 2013*).

Stopnie zaawansowania raka endometrium określa się według klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) z 2009 r., zaktualizowanej w 2023 r. Dla nielicznych pacjentek, które nie są leczone chirurgicznie i poddawane są jedynie pierwotnej radioterapii (bez względu na powód), obowiązuje klasyfikacja FIGO z 1971 roku (*PTOK 2013*). Stosowane również bywa klasyfikacja TNM (T – wielkość guza, N – zajęcie węzłów chłonnych, M – odległe przerzuty) opracowana przez *International Union Against Cancer* (UICC) (opis tych klasyfikacji zamieszczono w załączniku 10.1).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w przypadku raka endometrium MSI-H/dMMR jest zazwyczaj oceniane jako pośrednie w porównaniu z innymi podtypami molekularnymi tego nowotworu, plasując się pomiędzy nowotworami POLE-mut (rokowanie korzystne) a nowotworami p53abn (rokowanie niekorzystne). Badania wykazały również, że u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium MSI-H/dMMR, które otrzymywały w pierwszej linii leczenia chemioterapię opartą na związkach platyny, całkowite przeżycie było istotnie krótsze niż u pacjentek bez tych cech (*Tuninetti 2023*). W poniższej tabeli podsumowano klasyfikację grup prognostycznych wg zaleceń ESGO/ESTRO/ESP, łączących klasyfikację patomorfologiczną i diagnostykę molekularną (*ESGO/ESTRO/ESP 2021*).

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

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Niskie	- FIGO I–II + POLE mut + endometrioidalny i nieendometrioidalny + brak choroby resztkowej - FIGO IA + dMMR/NSMP + endometrioidalny + low-grade + LVSI-ujemny lub ogniskowy
Pośrednie	- FIGO IB dMMR/NSMP endometrioidalny + low-grade + LVSI-ujemny lub ogniskowy - FIGO IA dMMR/NSMP endometrioidalny + high-grade + LVSI-ujemny lub ogniskowy - FIGO IA p53abn i/lub nieendometrioidalny + brak inwazji miometrium
Pośrednio wysokie	- FIGO I dMMR/NSMP endometrioidalny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading) - FIGO IB dMMR/NSMP endometrioidalny + high-grade (bez względu na status LVSI) - FIGO II dMMR/NSMP + endometrioidaln
Wysokie	- FIGO III–IVA dMMR/NSMP endometrioidalny + brak choroby resztkowej - FIGO I–IVA p53abn endometrioidalny i nieendometrioidalny + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej - FIGO I–IVA dMMR/NSMP + nieendometrioidalny^a + inwazja miometrium + brak choroby resztkowej
Choroba miejscowo zaawansowana / z	- FIGO III–IVA + choroba resztkowa + każdy typ molekularny - FIGO IVB + każdy typ molekularny

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
--------	---

przerzutami odległymi

a – dotyczy typu surowiczego, niezróżnicowanego oraz mięsaka; nie obejmuje typu jasnokomórkowego.

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

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

Szacuje się, że około 15% pacjentek zdiagnozowanych zostaje w stadium zaawansowanym, a ich 5-letni wskaźnik przeżycia całkowitego wynosi odpowiednio 40-65% i 15-17% dla stopni FIGO III i IVA-B (Salmon 2024).

Stwierdzenie cech MSI-H/dMMR może być związane również z predyspozycją genetyczną do wystąpienia innych nowotworów (NCCN 3.2024). Dziedziczny rak endometrium MSI-H rozwija się w wyniku mutacji linii zarodkowych, co skutkuje również ryzykiem wystąpienia zespołu Lyncha, a zwiększone ryzyko sporadycznego raka endometrium MSI-H jest spowodowane mutacjami linii somatycznej lub nieprawidłowościami w metylacji (Hashmi 2019). Z tego względu pacjentki z obecnością MSI-H/dMMR wynikającą z mutacji zarodkowych powinny być dodatkowo konsultowane w kierunku zespołu Lyncha (NCCN 3.2024). W przypadku guzów MSI-H odnotowuje się zwiększoną ekspresję receptor PD-1 oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających, dlatego status MSI-H/dMMR stanowi biomarker pomocny w identyfikacji pacjentek, u których istnieje wyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie immunoterapią (O'Malley 2022).

2.6 Epidemiologia

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

Świat i Europa

Na podstawie oszacowań GLOBOCAN liczba nowych przypadków raka endometrium (ICD-C54) w 2022 r. w skali świata wyniosła 420 368, a nowotwór ten był 6 najczęściej diagnozowanym u kobiet w skali globalnej. Estymowana liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w tym samym roku wyniosła 97 723

osób. Z kolei w Europie w 2020 r. odnotowano 124 874 przypadków raka endometrium i 30 272 zgonów z jego przyczyny (GLOBOCAN 2024, GLOBOCAN 2024a).

Tabela 5. Szacunkowa zapadalność i zachorowalność na raka endometrium na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2024, GLOBOCAN 2024a).

Region	Liczba przypadków	Współczynnik zapadalności/ 100 000 osób		Zachorowalność 1-rocza	
		surowy	ASR	liczba zachorowań	współczynnik / 100 000 osób
Azja	167 430	7,4	5,7	130 917	5,8
Europa	124 874	32,3	15,5	110 213	28,5
Ameryka Północna	73 977	39,2	22,3	69 605	36,9
Ameryka Łacińska i Karaiby	34 731	10,3	8,1	27 256	8,1
Afryka	14 904	2,1	3,5	9 181	1,3
Oceania	4 452	20,4	13,8	4 084	18,7

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

Tabela 6. Szacunkowa umieralność na raka endometrium na świecie w 2022 r. (GLOBOCAN 2024, GLOBOCAN 2024a).

Region	Liczba zgonów	Współczynnik umieralności / 100 000 osób	
		surowy	ASR
Azja	38 976	1,7	1,2
Europa	30 272	7,8	2,8
Ameryka Północna	13 543	7,2	3,2
Ameryka Łacińska i Karaiby	9 288	2,8	2,0
Afryka	4 662	0,66	1,1
Oceania	982	4,5	2,5

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

Polska

Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w 2021 r. odnotowano 6 024 zachorowania oraz 1 647 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) (KRN 2024).

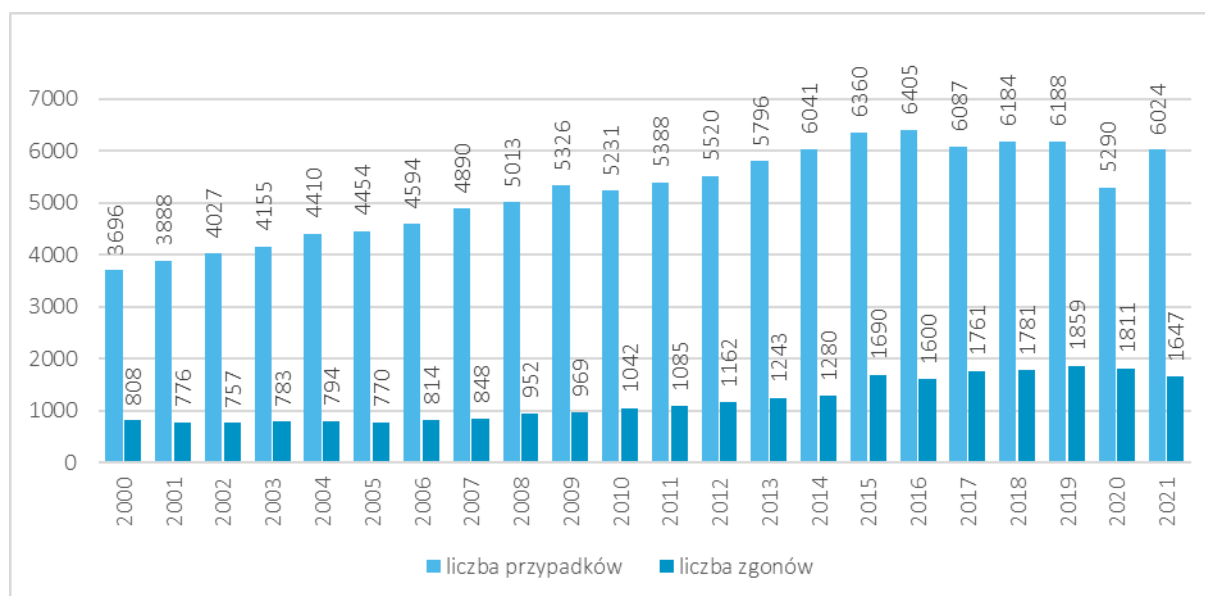
Tabela 7. Zapadalność i zachorowalność na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce 2021 r. (KRN 2024).

Liczba przypadków	Współczynnik zapadalności / 100 000 osób			Liczba zgonów	Współczynnik umieralności / 100 000 osób		
	surowy	ASW	ASE		surowy	ASW	ASE
6 024	30,69	15,29	28,98	1 647	8,39	2,97	7,76

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

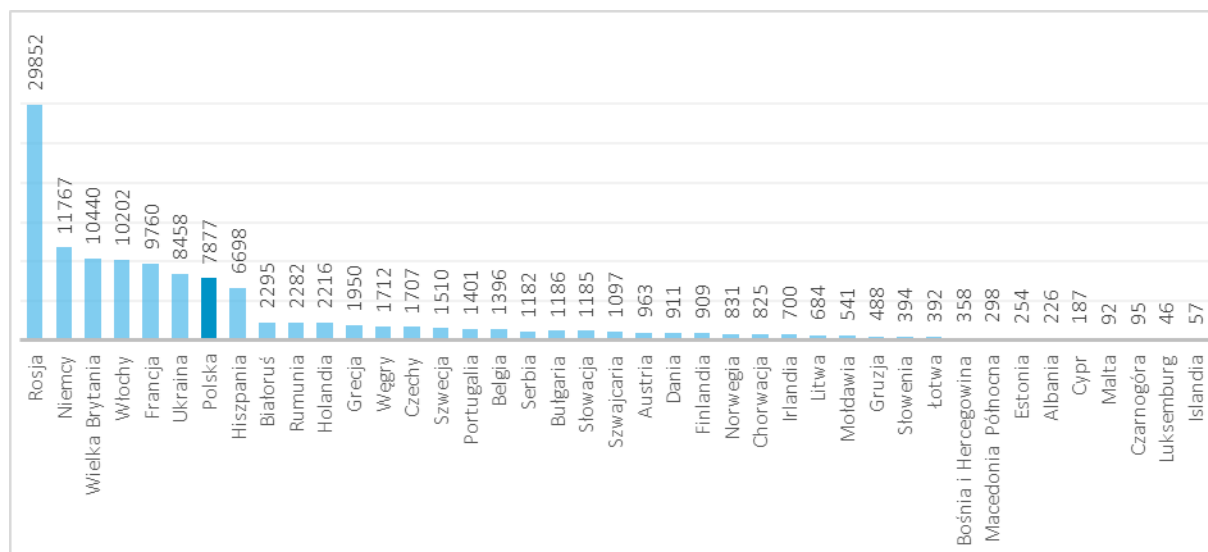
Analizując dane historyczne widocznym jest, że odnotowuje się wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy. Należy przy tym mieć na uwadze, że w związku z pandemią COVID-19 raportowana liczba zachorowań uległa drastycznej zmianie, co obrazuje poniższy wykres.

Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce w latach 2000-2020 (KRN 2024).

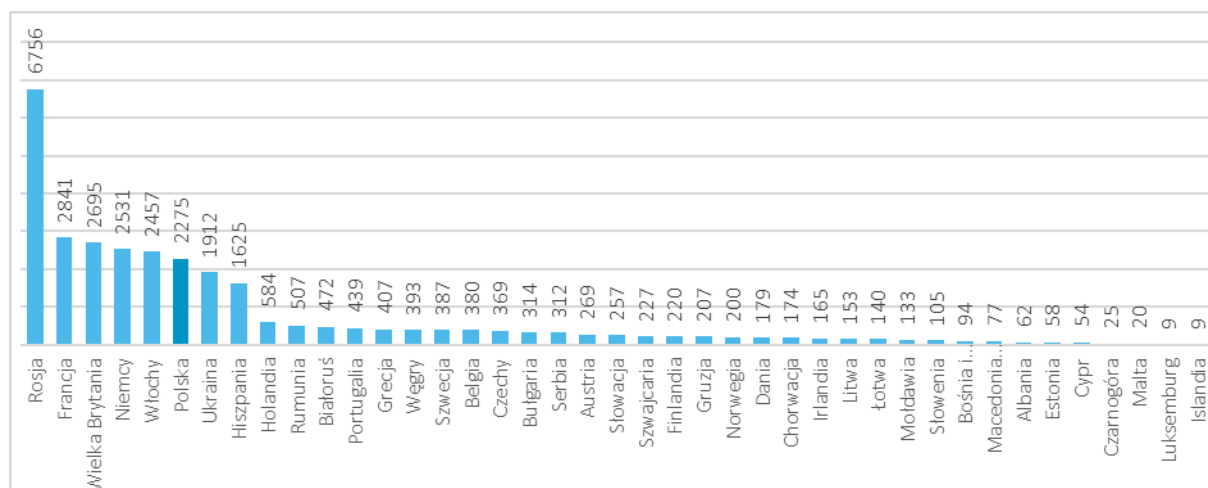


Na podstawie danych z raportu GLOBOCAN estymowana liczba chorych na raka trzonu macicy w 2022r. w Polsce wynosiła 9 869. Na tle innych państw europejskich Polska znajdowała się na 7 miejscu pod względem liczby zachorowań i na 6 miejscu pod względem liczby zgonów na raka trzonu macicy (GLOBOCAN 2022b), co zobrazowano na wykresach poniżej.

Wykres 3. Liczba przypadków raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (GLOBOCAN 2022b).



Wykres 4. Liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (GLOBOCAN 2022b).



Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wskazują, że w 2023 r. liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 46 476 osób (AOTMiT AWA 74/2024).

Tabela 8. Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54, wraz z podkodami (AOTMiT AWA 74/2024).

Liczba pacjentek	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54	44993	45051	41272	42636	43766	46476
które otrzymały co najmniej jedną chemioterapię w rozpoznaniu C54	-	2606	2516	2516	2903	3091

MSI-H w raku endometrium

Spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych MSI najczęściej występuje w raku endometrium (Hashmi 2019). Szacuje się, że MSI w raku endometrium wynikający ze sporadycznych mutacji lub wyciszenia epigenetycznego występuje w około 15–20% przypadków, podczas gdy mutacje linii zarodkowej stanowią około 5% nowotworów (Kurnit 2019). Ogółem, około 25–31% pacjentek z rakiem endometrium charakteryzuje się MSI-H/dMMR (O'Malley 2022, Liu 2024).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne i wpływ choroby na jakość życia

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

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

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

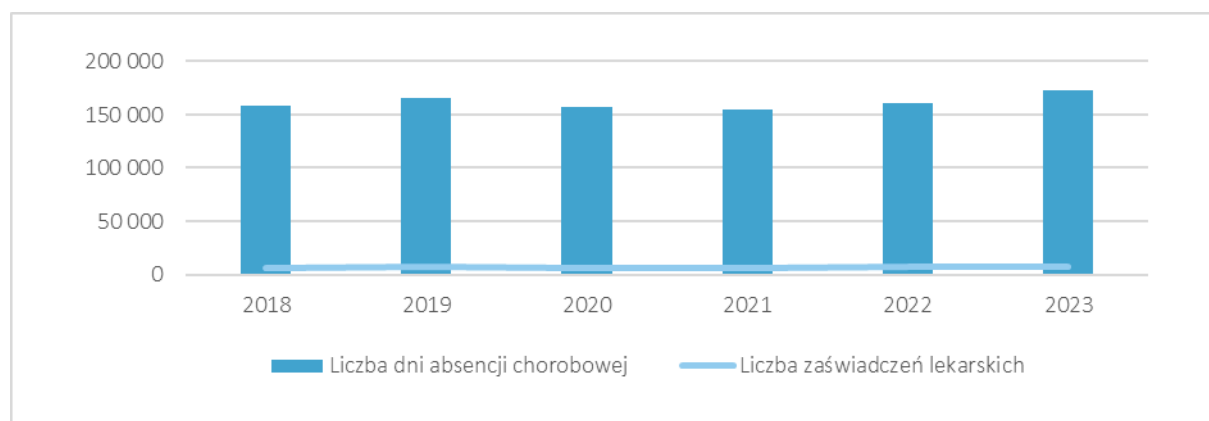
Zachorowanie na EC jest związane z licznymi chorobami współistniejącymi, które dodatkowo przyczyniają się do znacznego obciążenia klinicznego związanego z tą chorobą. Przykładowo pacjentki, które przeżyły EC, mają zwiększone ryzyko rozwoju wielu innych nowotworów, szczególnie raka piersi i raka jelita grubego (Rhoades 2019). W wyniku EC i otrzymywanych terapii kobiety z EC często doświadczają również dysfunkcji seksualnych, co dodatkowo przyczynia się do znacznego obciążenia związanego z ich chorobą.

EC jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu rozpoznania ICD-10 C54 w 2023 roku wydano 7 828 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 172 320. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2018-2023 na ogół wzrasta każdego roku (ZUS 2024), a wartości odnotowywane w 2020 i 2021 r. mogą być zaniżone z powodu pandemii COVID-19. Szczegółowe dane przedstawia tabela i wykres poniżej.

Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2024).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	172 320	7 828
2022	160 723	6 950
2021	154 677	6 545
2020	156 996	6 383
2021	165 140	6 778
2018	158 268	6 408

Wykres 5. Absencja chorobowa pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2024).



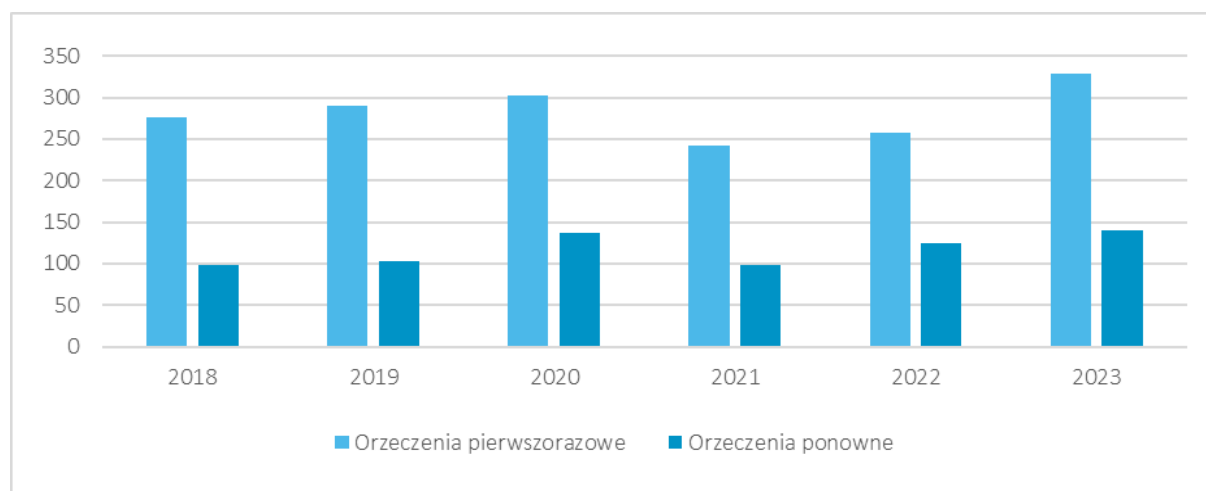
Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowego lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C54 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 329 kobiet, natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 140 kobiet. Szczegółowe

dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentek z rozpoznaniem raka endometrium zostały przedstawione w tabeli i na wykresie poniżej (ZUS 2024).

Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C54 (ZUS 2024).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego				Orzeczenia ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2023	329	-	329	-	140	-	139	1
2022	257	-	257	-	124	-	124	-
2021	242	-	241	1	98	-	97	1
2020	303	-	301	2	137	-	136	1
2019	290	-	288	2	103	-	102	1
2018	276	-	276	-	99	-	99	-

Wykres 6. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C54 (ZUS 2024).



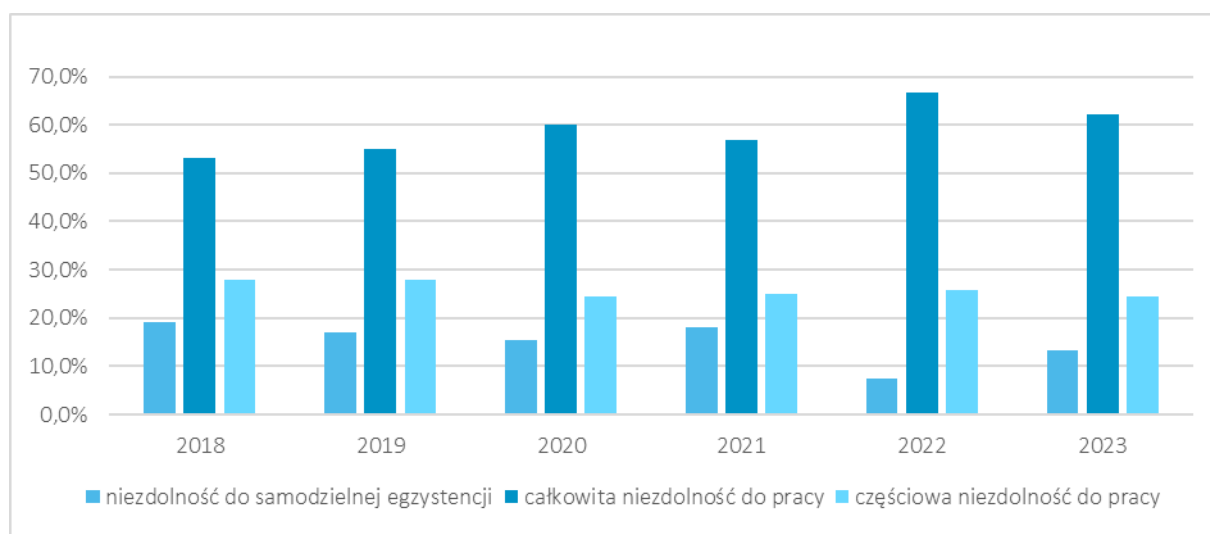
W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu

o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 wydano 127 pierwszorazowych i 202 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

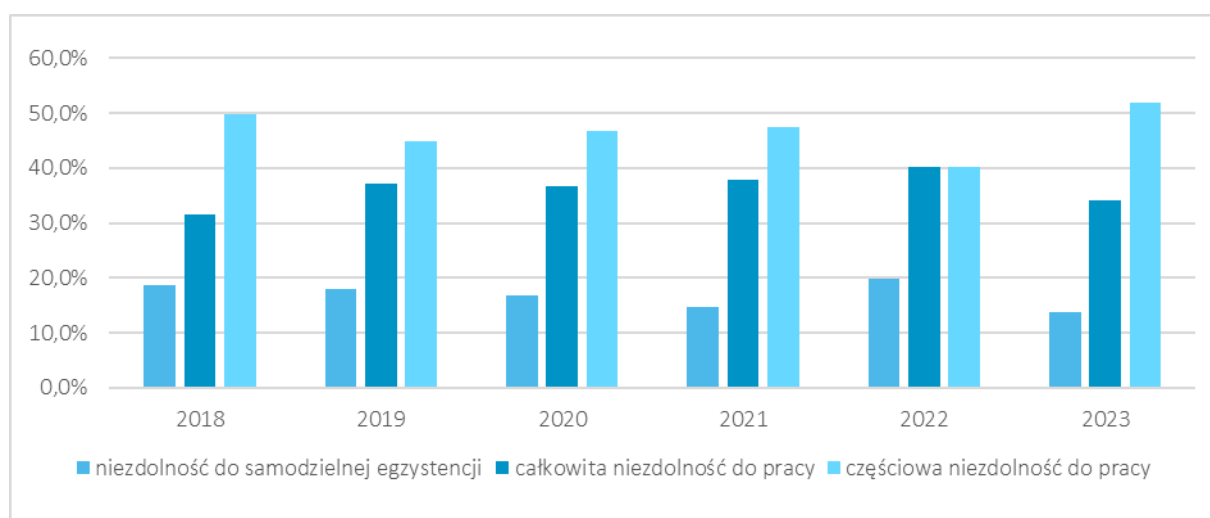
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2024).

Rok	Orzeczenia pierwszorazowe dla celów rentownych				Orzeczenia ponowne dla celów rentownych			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2023	127	-	125	2	202	-	200	2
2022	120	0	120	0	217	-	217	-
2021	116	-	114	2	219	-	219	-
2020	155	-	153	2	227	-	222	5
2019	140	-	136	4	194	1	192	1
2018	126	-	123	3	219	-	219	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2023	17	-	16	1	28	-	27	1
2022	9	-	9	-	43	-	43	-
2021	21	-	20	1	32	-	32	-
2020	24	-	23	1	38	-	35	3
2019	24	-	22	-	35	1	34	-
2018	24	-	23	1	41	-	41	-
całkowita niezdolność do pracy								
2023	79	-	78	1	69	-	68	1
2022	80	-	80	-	87	-	87	-
2021	66	-	65	1	83	-	83	-
2020	93	-	92	1	83	-	81	2
2019	77	-	75	2	72	-	71	1
2018	67	-	65	2	69	-	69	-
częściowa niezdolność do pracy								
2023	31	-	31	-	105	-	105	-
2022	31	-	31	-	87	-	87	-
2021	29	-	29	-	104	-	104	-
2020	38	-	38	-	106	-	106	-
2019	39	-	39	-	87	-	87	-
2018	35	-	35	-	109	-	109	-

Wykres 7. Procentowy udział poszczególnych rodzajów orzeczeń pierwszorazowych dla celów rentownych spowodowanych rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2024).



Wykres 8. Procentowy udział poszczególnych rodzajów orzeczeń ponownych dla celów rentownych spowodowanych rozpoznaniem ICD-10: C54 (ZUS 2024).



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

Dodatkowo, działania niepożądane związane z leczeniem są kluczowym czynnikiem obniżającym jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u chorych na EC. W szczególności chemioterapia cytotoksyczna oraz schematy radioterapii są związane z wieloma skutkami ubocznymi, takimi jak obrzęk limfatyczny, neurotoksyczność, zmęczenie, nudności, wymioty oraz łysienie, które mogą prowadzić do pogorszenia HRQoL (Makker 2021, Passarelo 2019). Analizując związek między jakością życia mierzoną za pomocą kwestionariusza FACT-G a stopniem zaawansowania wykazano znamienne różnice w ogólnych wynikach FACT-G dla kobiet w stadium *low-grade* choroby i kobiet w stadium *high-grade*. Również wyniki podskal fizycznej, społecznej, emocjonalnej i funkcjonalnej kwestionariusza FACT-G były niższe u pacjentek *high-grade* w porównaniu do *low-grade*, co wskazuje na związek jakości życia chorych z zaawansowaniem choroby (Chen 2022, Banning 2023). Zagrożający życiu charakter EC oraz stresujące skutki uboczne leczenia mogą również negatywnie wpływać na jakość życia opiekunów. Chociaż badania dotyczące obciążenia opiekunów związanego z EC są ograniczone, badania analizujące wpływ nowotworów ginekologicznych na jakość życia opiekunów w szerszym zakresie podkreślają znaczące pogorszenie zdrowia fizycznego i psychicznego nieformalnych opiekunów (Hasan 2022, Morgan 2022, Zuo 2020).

2.8 Leczenie raka endometrium

Wstępne leczenie raka endometrium obejmuje zabieg chirurgiczny, a następnie radioterapię i/lub chemioterapię u pacjentek z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (Green 2020). Ogólne zasady leczenia raka endometrium w poszczególnych stopniach FIGO opisano poniżej.

Stopień FIGO I/II operacyjny

Standardowe leczenie chirurgiczne polega na całkowitym prostym usunięciu macicy wraz z jajowodami i jajnikami, bez pobierania płynu otrzewnowego do badania cytologicznego. Zaleca się stosowanie chirurgii małoinwazyjnej (całkowite wycięcie macicy metodą laparoskopową lub robotową), tam gdzie jest to możliwe. Odstępstwem od standardu jest postępowanie zachowawcze, które można zastosować u kobiet pragnących zachować płodność i po uzyskaniu pełnej remisji kliniczno-patologicznej po terapii hormonalnej (HTH) lub zaniechaniu usuwania jajników, które można rozważyć u kobiet <45 r.ż., przy czym w obu przypadkach wymagane jest spełnienie dodatkowych kryteriów. Limfadenektomię należy rozważyć u pacjentek z pośrednim wysokim lub wysokim ryzykiem przerzutów w niezmiennych radiologicznie węzłach chłonnych (PTGO 2023).

W leczeniu uzupełniającym (po operacji bez resztkowej choroby R0) metodą z wyboru jest radioterapia, wykonywana w zależności od indywidualnej oceny ryzyka nawrotu. Pacjentkom z grupy niskiego ryzyka zaleca się jedynie obserwację, pacjentkom z grup ryzyka pośredniego i wysokiego pośredniego – brachyterapię, a w przypadku pacjentek z grupy wysokiego ryzyka – brachyterapię w połączeniu z teleradioterapią. Chemioterapia nie jest zalecana się jako leczenie uzupełniające w stopniu FIGO I/II raka endometrium (PTGO 2023).

Stopień FIGO I/II nieoperacyjny

U pacjentek w stopniu FIGO I/II, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego (ze względu na zły stan ogólny lub odmowę zgody na operację) i mają istotne czynniki ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych, zalecanym leczeniem jest brachyterapia (obejmująca narząd rodny) w połączeniu z teleradioterapią (obejmującą narząd rodny oraz węzły chłonne miednicy). W innych przypadkach stosuje się wyłącznie brachyterapię (PTGO 2023).

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

U chorych na miejscowo zaawansowanego raka bez przerzutów odległych, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, metodą z wyboru jest teleradioterapia obejmująca narząd rodny oraz zmiany w miednicy, odpowiednio do ich lokalizacji, i/lub przerzutowe węzły chłonne okołoaortalne, stosowana w połączeniu z brachyterapią (na narząd rodny). W przypadku, gdy leczenie radykalne nie jest możliwe do przeprowadzenia, zalecanym postępowaniem jest leczenie systemowe z lub bez paliatywnej radioterapii (PTGO 2023).

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

U pacjentek z niedoszczętnie zoperowanym rakiem (FIGO III-IVA, R1/R2) lub rakiem rozsianym, tzn. w przypadkach nieresekcyjnych przerzutów do płuc, wątroby, z wieloogniskowym rozsiewem w jamie brzusznej (FIGO IVB) lub nieresekcyjnym nawrotem choroby, metodą z wyboru jest leczenie systemowe ± radioterapia (PTGO 2023).

Złe rokowanie związane z nawrotowym rakiem endometrium sprawia, że leczenie jest trudne, a pacjentki często otrzymują kombinację różnych terapii, kierując się stanem pacjentki, zaawansowaniem choroby, wcześniejszymi terapiami, histologią i profilem molekularnym.

W zaawansowanej lub nawrotowej chorobie stosuje się chemioterapię, hormonoterapię i/lub radioterapię paliatywną, w zależności od histologii, lokalizacji choroby oraz rozległości zmian lub masy guza (Green 2020). Hormonoterapia jest zalecana u pacjentek z ekspresją ER/PR w raku *grade*. Lekami z wyboru są octan megestrolu i medroksyprogesteron, które mogą być stosowane naprzemiennie z tamoksifenem. Chemioterapia pierwszej linii (w schemacie karboplatyna + paklitaksel) jest zalecana u chorych na raka endometroidnego typu *high-grad* oraz w nowotworach nieendometroidnych (surowiczym, jasnokomórkowym, mięsakoraku). W grupie chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym/rozszianym lub nawrotowym rakiem surowiczym zaleca się dodanie trastuzumabu do schematu CTH karboplatyna + paklitaksel (PTGO 2023).

Ze względu na niskie przeżycie w zaawansowanych i nawrotowych stadiach choroby nadzieję na poprawę wyników leczenia dają nowatorskie terapie celowane oraz immunoterapie w zaawansowanym raku endometrium (Green 2020).

Immunoterapia możliwa do zastosowania w I linii leczenia obejmuje zastosowanie skojarzenia ICI + chemioterapia lub skojarzenia ICI + chemioterapia + inhibitor PARP:

- W badaniu *DUO-E* oceniano skuteczność durwalumabu dodanego do standardowej chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna + paklitaksel), a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu. W kohorcie z deficytem MMR odnotowano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (HR=0,42 [95% CI: 0,22; 0,80]) i pozytywny trend w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (HR=0,34 [95% CI: 0,13; 0,79]), Poodbnie w kohorcie bez deficytu MMR odnotowano wydłużenie PFS (HR=0,57 [95% CI: 0,44; 0,73]) i pozytywny trend w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (HR=0,69 [95% CI: 0,47; 1,00]) (EPAR IMFINZI 2024),
- W 1 części badania *RUBY* oceniano dostarlimab dodany do standardowej chemioterapii karboplatyną i paklitakselem u chorych na raka endometrium, po którym otrzymywały one dostarlimab w monoterapii jako leczenie podtrzymujące. W kohorcie z deficytem MMR, grupa leczona dostarlimabem miała o 72% niższe ryzyko progresji choroby w porównaniu do grupy placebo (HR=0,28 [95% CI: 0,16; 0,50]). Korzyść w zakresie przeżycia ogólnego była statystycznie istotna zarówno w całej populacji (HR=0,69 [95% CI: 0,54; 0,89]), jak i w populacji z deficytem MMR (HR: 0,32 [95% CI: 0,17–0,63]);

- W badaniu *NRG-GY018* oceniano skuteczność dodania pembrolizumabu do standardowej chemioterapii, po którym pacjentki otrzymywały pembrolizumab w monoterapii jako leczenie podtrzymujące. W kohorcie z deficytem MMR ($n = 225$) pembrolizumab zmniejszył ryzyko progresji choroby o 70% w porównaniu do grupy kontrolnej ($HR=0,30$ [95% CI: 0,19; 0,48]);
- Badanie *AtTEND* oceniało dodania atezolizumabu do standardowej chemioterapii, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem. W grupie z deficytem MMR wykazano korzyść w zakresie PFS, $HR=0,36$ (95% CI: 0,23; 0,57) (*Salmon 2024*);
- W 2 części badania *RUBY* oceniano dostarlimab dodany do standardowej chemioterapii karboplatiną i paklitakselem, po którym chore otrzymywały dostarlimab w skojarzeniu z niraparybem jako leczenie podtrzymujące. Wydłużenie przeżycia bez progresji odnotowano w populacji ogólnej badania ($HR=0,60$ [95% CI: 0,43; 0,82]), w grupie z deficytem MMR ($HR=0,48$ [95% CI: 0,24; 0,96]) oraz w grupie bez deficytu MMR ($HR=0,63$ [95% CI: 0,44; 0,91]) (*Salmon 2024*).

Immunoterapia drugiej linii z zastosowaniem inhibitorów PD-1 w monoterapii (pembrolizumab lub dostarlimab) lub alternatywnie w skojarzeniu (pembrolizumab + lenwatynib) jako opcja preferowana powinna być zastosowana u pacjentek z MSI-H/dMMR z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby (*PTGO 2023*). W przypadku zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR inhibitory PD-1, takie jak dostarlimab i pembrolizumab, wykazują wskaźniki odpowiedzi wynoszące odpowiednio 44% i 57%, podczas gdy inhibitory PD-L1, takie jak awelumab, mają niższe wskaźniki odpowiedzi wynoszące np. 27% (*Green 2020*). Historycznie, konwencjonalna chemioterapia była stosowana także w przypadkach guzów MSI-H/dMMR, jednakże niedawne badania kliniczne wykazały, że immunoterapia daje silniejszą i bardziej korzystną klinicznie odpowiedź u tych pacjentek (*Grant 2023*). Obecnie chemioterapia drugiej linii jest głównie zalecana w nawrocie mięsaka rakowego, a jej zastosowanie (np. leczenie paklitakselem lub doksorubicyną) w innych typach histologicznych może być rozważane jedynie w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub przy ograniczonym dostępie do immunoterapii (*PTGO 2023*).

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

Tabela 12. Wskazania rejestracyjne immunoterapeutyków dopuszczonych do stosowania w leczeniu raka endometrium z MSI-H/ dMMR.

Terapia	Wskazanie rejestracyjne
w pierwszej linii leczenia	
durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem	Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: 3. produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) 4. produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR).
dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem	Produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H) i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego (ChPL Jemperli 2024).
w drugiej linii leczenia	
dostarlimab w monoterapii	Produkt leczniczy JEMPERLI jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę (ChPL Jemperli 2024).
pembrolizumab w monoterapii	<u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: • zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii [...] (ChPL KEYTRUDA 2024).
pembrolizumab + lenwatynib	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii (ChPL KEYTRUDA 2024).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 22.10.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, wydanych przez wiodące europejskie lub północnoamerykańskie towarzystwa/stowarzyszenia medyczne. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

w leczeniu raka endometrium dla produktu leczniczego IMFIZNI wydano w 2024 r., dla leku KEYTRUDA w 2022 r., a dla produktu leczniczego Jemperli w 2021 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (*PTGO 2023*);
- *National Comprehensive Cancer Network* z 2024 r. (*NCCN 3.2024*);
- *Society for Immunotherapy of Cancer* z 2023 r. (*SITC 2023*) oraz ich częściową aktualizację z 2024 r. (*SITC 2024*);
- *European Society of Medical Oncology* z 2022 r. (*ESMO 2022*);
- *European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology* z 2021 r. (*ESGO/ESTRO/ESP 2021*);
- *Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer* z 2021 r. (*SEOM/GEICO 2022*);
- *British Gynaecological Cancer Society* z 2021 r. (*BGCS 2022*).

Wszystkie opublikowane dokumenty wskazują na zasadność modyfikacji postępowania terapeutycznego zależnie od zidentyfikowanego typu histologicznego i/lub molekularnego podtypu raka endometrium (*PTGO 2023, NCCN 3.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022*).

W I linii leczenia rekomendowane są:

- hormonoterapia: progestageny – octan megestrolu lub medroksyprogesteron (*PTGO 2023; ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021* – u pacjentek z rakiem endometroidnym typu *low-grade*; *SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022* – u pacjentek z rakiem endometroidnym typu *low-grade*, z dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej) stosowane naprzemiennie z tamoksyfenem (*PTGO 2023, SEOM/GEICO 2022*); tamoksyfen lub fulwestrant (*ESMO 2022, SEOM/GEICO 2022* – jako alternatywne postępowanie)
- chemioterapia – skojarzenie karboplatyna + paklitaksel (*PTGO 2023* – dla pacjentek z rakiem endometroidnym typu *high-grade* oraz w rakach nieendometroidnych tj. surowiczym, jasnokomórkowym i mięsakoraku; *NCCN 3.2024* – dla pacjentek z mięsakorakiem; *SITC 2023* – standard postępowania dla pacjentek z surowiczym rakiem endometrium HER-dodatnim; *ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022* – jako standard postępowania);

- chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem (*PTGO 2023* – dla pacjentek z zaawansowanym/rozszanym lub nawrotowym rakiem surowiczym HER2-dodatnim; *NCCN 3.2024* – karboplatyna + paklitaksel + trastuzumab dla pacjentek z HER2-dodatnim mięsakorakiem lub rakiem surowiczym; *SITC 2023* – standard postępowania dla pacjentek z surowiczym rakiem endometrium HER-dodatnim)
- chemioterapia w skojarzeniu z pembrolizumabem – karboplatyna + paklitaksel + pembrolizumab (*NCCN 3.2024* – dla pacjentek z rakiem endometrium z wyjątkiem mięsakoraka)
- chemioterapia w skojarzeniu z dostarlimabem (*NCCN 3.2024* – karboplatyna + paklitaksel + dostarlimab)
- immunoterapia:
 - **skojarzenie karboplatyna + paklitaksel + durwalumab** (*NCCN 3.2024* – dla pacjentek dMMR);
 - pembrolizumab w monoterapii lub dostarlimab w monoterapii (*NCCN 3.2024* – dla pacjentek z MSI-H/dMMR po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w tym terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej)
 - skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib (*NCCN 3.2024* – dla pacjentek z pMMR po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w tym terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej)
 - skojarzenie karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (*NCCN 3.2024*)

W II linii leczenia zaleca się:

- chemioterapię: cisplatynę (*NCCN 3.2024*); docetaksel (*NCCN 3.2024*); doksorubicynę (*PTGO 2023, NCCN 3.2024*); doksorubicynę liposomalną (*NCCN 3.2024*); ifosfamid (*NCCN 3.2024*); karboplatynę (*NCCN 3.2024*); kabozatynib (*NCCN 3.2024*); paklitaksel (*PTGO 2023, NCCN 3.2024*); paklitaksel związany albuminami (*NCCN 3.2024*); temsirolimus (*NCCN 3.2024*); topotekan (*NCCN 3.2024*); skojarzenie paklitaksel + doksorubicyna (*ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021*); skojarzenie cisplatyna + doksorubicyna (*NCCN 3.2024*); skojarzenie cisplatyna + doksorubicyna + paklitaksel (*NCCN 3.2024*); skojarzenie ifosfamid + cisplatyna (*NCCN 3.2024*); skojarzenie ifosfamid + paklitaksel (*NCCN 3.2024*);
- ponowną CTH związkami platyny (*ESGO/ESTRO/ESP 2021* – u pacjentek z długim odstępem po leczeniu platyną; *BGCS 2022* – u pacjentek, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu);

- immunoterapię:
 - bewacyzumab (*NCCN 3.2024*);
 - pembrolizumab w monoterapii (*PTGO 2023, NCCN 3.2024* – dla pacjentek z MSI-H/dMMR ; *NCCN 3.2024* – w przypadku guzów z wysokim obciążeniem mutacją; *SITC 2023* – jako standard postępowania dla pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu systemowym i które nie są kandydatkami do leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją wyleczenia oraz jako opcja alternatywna dla pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS; *ESMO 2022* – u pacjentek z MSI-H/dMMR po niepowodzeniu CTH związkami platyny; *ESGO/ESTRO/ESP 2021* – u pacjentek z MSI /dMMR; *SEOM/GEICO 2022* – u pacjentek z dMMR; *BGCS 2022* – w przypadku nowotworu z dMMR, *POLE* lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza)
 - dostarlimab w monoterapii (*PTGO 2023, NCCN 3.2024* –dla pacjentek z MSI-H/dMMR ; *SITC 2023* –jako standard postępowania dla pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu systemowym i które nie są kandydatkami do leczenia operacyjnego oraz jako opcja alternatywna dla pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS; *ESMO 2022* – u pacjentek z MSI-H/dMMR po niepowodzeniu CTH związkami platyny; *SEOM/GEICO 2022* – u pacjentek z dMMR; *BGCS 2022* – w przypadku nowotworu z dMMR, *POLE* lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza)
 - awelumab (*NCCN 3.2024* –dla pacjentek z MSI-H/dMMR)
 - niwolumab (*NCCN 3.2024* –dla pacjentek z MSI-H/dMMR)
 - skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib (*PTGO 2023* – dla pacjentem z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo [FIGO III-IVA, R2] lub rakiem rozsia-
nym [FIGO IVB] lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie doszło do progresji oraz u pacjentek z pMMR oraz jako opcja alternatywna do monoterapii ICI dla pacjentek z MSI-H/dMMR ; *NCCN 3.2024* – opcja z wyboru [rekomendacja kategorii 1] dla pacjentek pMMR; *SITC 2023* – standard postępowania dla pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS; *ESMO 2022* – u pacjentek z pMMR po niepowodzeniu CTH związkami platyny; *ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022* – u pacjentek z pMMR)

- inhibitory kinazy tyrozynowej – larotrektytib lub entrektytib (*NCCN 3.2024* – w przypadku guzów z fuzją genu NTRK)
- inhibitory HER2 – trastuzumab derukstekan (*NCCN 3.2024* – dla pacjentek z rakiem HER2-dodatnim, z IHC 3+ lub 2+)
- hormonoterapię – skojarzenie octan megestrolu + tamoksyfen (*NCCN 3.2024*); skojarzenie ewerolimus + letrozol (*NCCN 3.2024*); octan medroksyprogesteronu stosowany naprzemiennie z tamoksyfenem (*NCCN 3.2024*); octan megestrolu (*NCCN 3.2024*); octan medroksyprogesteronu (*NCCN 3.2024*); tamoksyfen (*NCCN 3.2024*); fulwestrant (*NCCN 3.2024*).

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

Tabela 13. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, 2023 (PTGO 2023)	Wytyczne wskazują, że molekularne podtypy raka endometrium (<i>POLE</i> , dMMR/MSI-H, TP53-mutated (abn) i TP53wt-NSMP), różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą [siła dowodu IVA] wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego [siła dowodu IVD, V, V]. Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (zoperowane niedoszczętnie FIGO III-IVA), choroba przerzutowa (uwaga: M1-FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w pozaregionalnym węźle chłonnym), nawrót choroby. Metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (±radioterapia) [siła dowodu IIIA, IIIA, IIA, IID, IIA IID i IID, kategoria zalecenia 1]. Rodzaj terapii należy dobierać indywidualnie uwzględniając typ histologiczny, status receptorowy i/lub profil molekularny. Wytyczne wskazują następujące warianty leczenia systemowego: a) Hormonoterapia: progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron), które można stosować naprzemiennie z tamoksyfenem (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>low-grade</i>) b) Chemioterapie I linii leczenia: karboplatyna + paklitaksel (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>high-grade</i> oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak). c) Trastuzumab z chemioterapią w raku surowiczym (u pacjentek z zaawansowanym/rozszanym lub nawrotowym rakiem surowiczym HER2-dodatnim) d) Chemioterapia w drugiej linii leczenia: immunoterapia (pembrolizumab plus lenwatynib); chemioterapia wyłącznie w nawrocie mięsakoraka. W pozostałych typach histologicznych stosowanie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii e) Immunoterapia: w całej populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie skojarzenia inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów (lenwatynib) było korzystniejsze od chemioterapii. U chorych z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozszanym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia [siła dowodu IIA, IIC i IID, kategoria zalecenia 1]. <u>Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub skojarzeniem inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem</u> (kategoria zalecenia 1). Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii skojarzonej pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych [opinia ekspertów – siła dowodu V, kategoria zalecenia 2B]. W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad- pMMR, leczeniem z wyboru jest skojarzenie inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem [siła dowodu IIA, kategoria zalecenia 1].
	Leczenie pierwotne lub leczenie adjuwantowe (stopień I-IV): <u>chemioradioterapia</u> - o schematy preferowane: radioterapia + cisplatyna a następnie karboplatyna/paklitaksel [2A]; - o pozostałe rekomendowane schematy (w przypadku, gdy cisplatyna i karboplatyna nieosiągalne): kapecytabina/mitomycyna [2A]; gemcytabina [2A]; paklitaksel [2A] <u>terapia systemowa:</u>
IMFINZI (durwalumab) i LYPARZA (olaparyb)	w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- o schematy preferowane: karboplatyna/paklitaksel [2A]; karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab w przypadku stopni III-IV, z wyjątkiem mięsakoraka [1]; karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab w przypadku stopni III-IV [1]; karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab w przypadku stopni III-IV HER2-dodatniego raka surowiczego [2A]; karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab w przypadku stopni III-IV HER2-dodatniego mięsakoraka [2A]; Wznowa- terapia systemowa: <u>pierwsza linia leczenia:</u> - o schematy preferowane: karboplatyna/paklitaksel [2A; 1 dla mięsakoraka], karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (z wyjątkiem mięsakoraka) [1], karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab [1]; karboplatyna/paklitaksel/durwalumab (wyłącznie dMMR) [1]; karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (wznowa HER2-dodatniego raka surowiczego) [2A], karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab przy HER2-dodatnim mięsakoraku [2A] - o pozostałe rekomendowane schematy: karboplatyna/docetaksel [2A], karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab [2A] - o w określonych okolicznościach (terapia wybierana w oparciu o oznaczenie biomarkerów, leczenie po wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny w tym terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej): lenwatinib/pembrolizumab [1] w przypadku guzów z pMMR I lub pembrolizumab [2A] lub dostarlimab [2A] w przypadku MSI-H/dMMR <u>druga lub kolejna linia leczenia:</u> - o inne rekomendowane schematy: cisplatyna/doksorubicyna [2A]; cisplatyna/doksorubicyna/paklitaksel [2A]; cisplatyna/gemcytabina [2A]; cisplatyna [2A]; karboplatyna [2A]; doksorubicyna [2A]; doksorubicyna liposomalna [2A]; paklitaksel [2A], paklitaksel związany z albuminami [2A]; topotekan [2A]; bewacyzumabu [2A]; temsirolimus [2A]; kabozatynib [2A]; docetaksel [2B]; ifosfamid (mięsakorak) [2A]; ifosfamid/paklitaksel (mięsakorak) [2A]; cisplatyna/ifosfamid (mięsakorak) [2A] - o w określonych okolicznościach (terapia wybierana w oparciu o oznaczenie biomarkerów,): lenwatinib/pembrolizumab [1] przypadku pMMR; pembrolizumab [2A] w przypadku guzów z wysokim obciążeniem mutacją lub MSI-H/dMMR; dostarlimab w przypadku guzów MSI-H/dMMR [2A]; awelumab lub niwolumab w przypadku MSI-H/dMMR [2A]; larotrektytib lub entrektytib w przypadku guzów z fuzją genu NTRK [2A]; trastuzumab derukstekan (rak HER2-dodatni, IHC 3+ lub 2+) [2A] <u>hormonoterapia nawracającego lub przerzutowego raka endometrium:</u> - o preferowane: octan megestrolu/tamoksyfen (naprzemiennie) lub ewerolimus/letrozol [2A] - o inne rekomendowane: octan medroksyprogesteronu/tamoksyfen (naprzemiennie) [2A]; progestageny (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu) [2A]; inhibitory aromatazy [2A]; tamoksyfen [2A]; fulwestrant [2A] Pierwsza linia leczenia: • Standardem postępowania w leczeniu pierwszej linii w przypadku nawrotowego lub przerzutowego rak endometrium w momencie publikacji wytycznych było zastosowanie skojarzenia karboplatyny i paklitaksel z lub bez trastuzumabu (w przypadku surowiczego raka endometrium HER-dodatniego) był standardem opieki w momencie publikacji wytycznych [poziom dowodów:2]. Dla ICIs anty-PD-1 stosowanych w połączeniu z karboplatyną i paklitakselem wykazano istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu nieleczzonego wcześniej raka endometrium w stadium III lub IV lub w leczeniu pierwszej wznowy (po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej). Odnotowana korzyść kliniczna była niezależna od statusu MMR [poziom dowodów: 2], jednakże powyższe skojarzenie nie było zatwierdzone do stosowania przez FDA w momencie publikacji wytycznych Druga linia leczenia:
Society for Immunotherapy of Cancer, 2023/2024 (SITC 2023, SITC 2024)	IMFINZI (durwalumab) i LYPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- W leczeniu II linii pacjentek z pMMR/MSS zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium zaleca się zastosowanie skojarzenia pembrolizumab + lenwatynib. W leczeniu II linii pacjentek z TMB-H/pMMR/MSS rakiem endometrium [poziom dowodów: 2] skojarzenie pembrolizumab + lenwatynib jest standardem postępowania [poziom dowodów: 2], jednak opcją postępowania jest również zastosowanie anty-PD-1 w monoterapii [poziom dowodów: 3] <u>W leczeniu pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu systemowym i którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją wyleczenia zaleca się monoterapię pembrolizumabem</u> [poziom dowodów: 3]. <u>W leczeniu pacjentek z MSI-H/dMMR zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym jakimkolwiek leczeniu opartym na związkach platyny i którzy nie są kandydatami do leczenia operacyjnego lub radioterapii z intencją wyleczenia zaleca się monoterapię dostarlimabem</u> [poziom dowodów: 3]
	Pierwsza linia leczenia: - Standardowym leczeniem pierwszego rzutu jest chemioterapia karboplatiną + paklitaksel co 21 dni przez 6 cykli [I, A] Hormonoterapię można uznać za pierwszą linię leczenia systemowego pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>low-grade</i> [III, A] - Zaleca się hormonoterapię progestagenami (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) [II, A] - Inne opcje hormonoterapii obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant [III, C] Druga linia leczenia: - Brak standardu opieki w przypadku chemioterapii drugiej linii. Doksorubicyna i cotygodniowy paklitaksel są uważane za najbardziej aktywne terapie aktywne [IV, C] <u>Po podaniu platyny w przypadku niepowodzenia leczenia u pacjentek z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICI</u> (blokady punktów kontrolnych układu odpornościowego) [III, B] Dostarlimab został ostatnio zatwierdzony zarówno przez EMA i FDA dla tego wskazania [III, B] Pembrolizumab jest zatwierdzony przez <u>FDA do leczenia guzów litych z wysokim obciążeniem mutacją</u>, które uległy progresji po wcześniejszej terapii [III, B] Pembrolizumab + lenwatynib zostały zatwierdzone przez EMA u pacjentek, u których nie powiodło się poprzednie leczenie oparte na platynie i którzy nie są kandydatami do zabiegu leczniczego lub radioterapii. Zatwierdzenie przez FDA dotyczy pacjentek z rakiem endometrium, u których występują nowotwory nie dMMR/MSIH [I, A]
European Society of Gynaecological Oncology/ Medical Oncology, 2022 (ESMO 2022)	Leczenie systemowe w przypadku nawrotu choroby Pierwsza linia leczenia: Terapia hormonalna jest preferowaną terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentek z nowotworami o niskim stopniu złośliwości (<i>low-grade</i>) bez szybko postępującej choroby. [II, A] - Zaleca się stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) [III, A] - Alternatywne możliwości terapii hormonalnej obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant [III, C] - Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel co 21 dni przez sześć cykli [I, A]
European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology, 2021 (ESGO/ESTRO/ESP 2021)	

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	Druga linia leczenia: - Nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego drugiej linii. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel [IV, C] - U pacjentek z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny [IV, C] - Immunoterapia oparta na przeciwciałach anty-PD1 z użyciem pembrolizumabu może być rozważona w leczeniu drugiego rzutu raków MSI/dMMR. Skojarzenie pembrolizumabu i lenwatynibu można rozważyć w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie [III, B] - Udział w badaniu klinicznym należy zaoferować wszystkim pacjentom z chorobą nawrotową [V, B]
	Leczenie choroby przerzutowej lub nawracającej: - U pacjentek z chorobą nawracającą nieoperacyjną lub przerzutową chemioterapia i hormonoterapia są opcjami terapeutycznymi. Zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych [V, B] Hormonoterapia - Terapia hormonalna może być odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla pacjentek z rakiem o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej [II, A] - Leczeniem z wyboru są progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu) lub progestageny naprzemiennie z tamoksyfenem [III, A]. - W przypadku bardziej agresywnych chorób leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium to skojarzenie karboplatyny z paklitaksellem [I, A]. - U pacjentek z późnym nawrotem choroby (tj. ponad 6 miesięcy po ostatniej platynie), korzystna może być ponowna chemioterapia [V, C]. Immunoterapia Skojarzenie pembrolizumabu i lenwatynibu powinno być brane pod uwagę w leczeniu drugiego rzutu raka endometrium [I, A], szczególnie w przypadku guzów wykazujących dobrą odporność na MMR, podczas gdy dostarlimab lub pembrolizumab <u>można również rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w przypadku dMMR</u> [II, B].
	Choroba nawrotowa z przerzutami - U pacjentek z wieloogniskowymi nawrotami w obrębie otrzewnej i/lub jamy brzusznej należy rozważyć paliatywne leczenie systemowe, a najlepiej skierować ich do zespołu opieki paliatywnej w celu uzyskania pomocy w opanowaniu objawów wraz z aktywnym leczeniem. Systemowa terapia przeciwnowotworowa pierwszej linii - Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią, u których doszło do nawrotu choroby ogólnoustrojowej, lub u których nastąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od otrzymania chemioterapii adjuwantowej, powinni rozważyć chemioterapię karboplatyną i paklitaksellem [A] Terapia drugiej linii i inne opcje leczenia systemowego - U pacjentek, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny [C]
IMFINZI (durwalumab) i LYPARZA (olaparyb)	w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer, 2021 (SEOM/GEICO 2022)

British Gynaecological Cancer Society, 2021 (BGCS 2022)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- W przypadku pacjentek, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe [D] - Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1, <u>w przypadku nowotworu z dMMR, POLE lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza</u> [B]
Hormonoterapia	Terapia hormonalna może być leczeniem pierwszego rzutu u osób z chorobą o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym. Wybrane przypadki z długim okresem wolnym od choroby, dobrze zróżnicowanymi guzami, przerzutami tylko do płuc i wysoką ekspresją receptora progesteronowego w guzie mogą być kandydatami do pierwotnej terapii hormonalnej [C]

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

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

2.8.2 Finansowanie leczenia

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina, trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatiną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w leczeniu nawrotowego raka bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG);
- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (chyba, że wskazano inaczej): goserelinum, medroxyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji), octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe), tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
- w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)*” (załącznik B.148) finansowaniem objęte są dostarlimab i pembrolizumab. Udostępniane są one pacjentkom dorosłym:
 - z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium $\geq$ IIIB) rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
 - po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
 - ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

W gronie osób, którym przysługuje bezpłatne zaopatrzenie w leki, są również osoby, które ukończyły 65. rok życia – informacje o lekach refundowanych na opisanych zasadach zamieszczone są w wykazie D2 –

Leki przysługujące świadczeniobiorcom powyżej 65. roku życia. Zgodnie z wykazem D2 finansowaniem objęta jest goserelina, medroxyprogesteronum, octan megestrolu, tamoksyfen.

2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Zaawansowany i nawrotowy rak endometrium wiąże się z wyjątkowo złym rokowaniem. Spośród pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym EC bardzo niewiele przeżywa dłużej niż 12 miesięcy, a duży odsetek doświadcza nawrotu choroby. Nawet w przypadku choroby we wczesnym stadium, która zazwyczaj wiąże się z korzystnymi rokowaniami, około 13% pacjentek doświadcza nawrotu choroby w ciągu swojego życia.

Mimo to obecnie jedyną opcją leczenia pierwszej linii dla kobiet z EC jest chemioterapia, która zwykle stosowana jest przez krótki okres czasu, ze względu na ograniczoną tolerancję pacjentek związaną z jej toksycznością (obrzękiem limfatycznym, neurotoksycznością, zmęczeniem, nudnościami, wymiotami i łysieniem). Co więcej, niemal 50% pacjentek doświadcza progresji choroby w ciągu roku od rozpoczęcia terapii skojarzonej karboplatiną i paklitakselem.

Obecny standard opieki często nie zapobiega ani nie opóźnia wystarczająco progresji choroby, co może pozostawić pacjentki bez nadziei i z perspektywą bardzo złych wyników leczenia, co niekorzystnie wpływa na ich jakość życia związaną ze zdrowiem. Z tego względu głównym oczekiwaniem pacjentek jest umożliwienie dostępu do leczenia wydłużającego czas przeżycia oraz poprawiającego jego jakość (AOTMiT AWA 134/2022).

Istnieje więc istotna niezaspokojona potrzeba kliniczna zapewnienia tej grupie pacjentek dostępu do nowej, tolerowalnej i skutecznej formy terapii, jaką jest leczenie celowane. Szansą na leczenie dla chorych z cechą MSI-H/dMMR są zwłaszcza immunoterapie, gdyż u tych chorych odnotowuje się jednocześnie zwiększoną ekspresję receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz jego liganda, PD-L1, zarówno na komórkach nowotworowych, jak i limfocytach naciekających.

Pod względem mechanizmu działania durwalumab stanowi całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1k), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, jednak poprzez selektywną blokadę interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T (ChPL Imfinzi 2024).

Wysoka wartość kliniczna ocenianej terapii została wykazana w badaniu *DUO-E*, które oceniało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii karboplatiną i paklitakselem, a następnie terapią podtrzymującą durwalumabem [grupa

DUR+OLA+CP] z lub bez olaparybu [grupa DUR+CP] u pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym EC. W badaniu tym wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji dla obu grup, a analiza przeżycia całkowitego faworyzowała obie grupy w porównaniu z chemioterapią dwulekową karboplatiną i paklitakselem. Profil bezpieczeństwa w obu grupach był w dużej mierze zgodny ze znanymi profilami poszczególnych składników schematów.

3 Wybór populacji docelowej

Lek IMFINZI jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:

1. produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)
2. produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) (*ChPL Imfinzi 2024, KE Imfinzi 2024*).

Wnioskowany program lekowy określa szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:

1. histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego
2. potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem:
 - 2a) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem**: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, **dMMR**) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instabilityhigh*, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,
 - 2b) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem z olaparybem** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, **pMMR**) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite stable*; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.
3. niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

W przypadku kwalifikacji chorych do pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego raka endometrium wymagane jest niestosowanie wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej. Kwalifikacji do pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej podlegają także pacjentki z rakiem nawrotowym (poddane uprzednio leczeniu operacyjnemu – w badaniu *DUO-E* ponad 50%, w tym także część leczona uprzednio chemioterapią uzupełniającą [zgodnie z polskimi wytycznymi PTGO 2023 jest to naprzemiennie cisplatyna z teleradioterapią oraz karboplatyna z paklitakselem] – w badaniu *DUO-E* ponad 20% łącznej populacji). W takim przypadku warunkiem kwalifikacji jest jednak możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na związkach platyny w I linii leczenia choroby zaawansowanej (do takiego schematu jest dodawany durwalumab). W badaniu *DUO-E* oceniającym schemat leczenia będący przedmiotem niniejszych analiz wymagano by pacjentki nie otrzymywały I linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej, a w przypadku choroby nawrotowej dopuszczano możliwość zastosowania leczenia systemowego wyłącznie w ramach adjuwantu, przy czym włączenie do badania mogło nastąpić wyłącznie jeśli okres od ostatniej dawki takiego leczenia do nawrotu wynosił co najmniej 12 miesięcy (*Westin 2024*). Zapisy te wynikają z obecnego stanu wiedzy w tym wytycznych praktyki klinicznej, które wskazują, że ponowne zastosowanie chemioterapii u chorych uprzednio ją stosujących może być dopuszczalne wyłącznie w przypadku odpowiednio długiego czasu do progresji/nawrotu (wg wytycznych dotyczących II linii leczenia raka endometrium *BGCS 2022* po ponad 6 miesiącach od zastosowania chemioterapii związkami platyny). Kryteria wnioskowanego programu lekowego należy więc interpretować jako sytuację, gdy skojarzenie durwalumabu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny będzie możliwe do zastosowania wyłącznie u chorych, u których od zastosowania chemioterapii uzupełniającej upłynął odpowiednio długi czas i nie stwierdzono oporności na to leczenie. W innym przypadku chora z nawrotem na etapie choroby zaawansowanej powinna być leczona schematami, jak po nieskuteczności I linii leczenia choroby zaawansowanej. Bezpośrednio z powyższego wynika przyjęty w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego zapis : u pacjentek z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (kryterium zgodne z wytycznymi *BGCS 2022* oraz zaakceptowanym programem lekowym dla dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia choroby pierwotnie zaawansowanej lub nawrotowej).

Kryteria kwalifikacji do leczenia podsumowano w tabeli poniżej, natomiast pełną treść proponowanego programu lekowego prezentuje załącznik 10.6.

Tabela 14. Założenia wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu:	
Ogólne kryteria kwalifikacji*:	1) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 2) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 3) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii durwalumabem*:	1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego 2) potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem: a. w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego, b. w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite stable</i>; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 3) niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

* Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4 Liczebność populacji docelowej

Zapadalność na raka trzonu macicy w Polsce przyjęto na podstawie rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Najnowsze dostępne dane dostępne są dla okresu od 1999 do 2021 r. Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentek powyżej 15. roku życia. W związku z pandemią COVID-19 raportowana liczba zachorowań uległa drastycznej zmianie (6 201 w 2019 r. i 6 023 w 2021 r. vs 5 238 w 2020 r.), przez co zdecydowano o pominięciu danych dla 2020 roku. Dodatkowo w dokumencie *Didkowska 2024* raportowano dane dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory w Polsce, w tym raka trzonu macicy, w latach 2010–2021, a także dane ekstrapolowane na lata 2022–2023. Zgodnie z odnalezionymi danymi, na raka trzonu macicy zachorowało 6 024 kobiet w 2021 roku oraz 6 161 kobiet w 2023 roku, co daje roczny wzrost w wysokości 68 pacjentek. Liczbę nowych zachorowań według danych KRN prze-liczono na lata obejmujące horyzont analizy wpływu na budżet (2026–2027) zakładając roczny wzrost wg *Didkowska 2024*. Według prognoz z bazy *Globocan*, liczba chorych na raka trzonu macicy w 2022 r. wynosiła 7 877, natomiast w 2025 roku wyniesie 8 120 kobiet w Polsce (*Globocan 2024*), co może wskazywać na niedoszacowanie danych w rejestrze KRN. Prognozowaną liczbę nowych zachorowań na raka trzonu macicy w Polsce oszacowano zatem na 7 284 w 2026 roku i 7 360 w 2027 roku, na podstawie średniej z prognoz zachorowań na raka trzonu macicy z baz KRN oraz *Globocan*.

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

Udział pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium określono na 18,9% wśród wszystkich rozpoznań na podstawie analiz *Więckowska 2015*, *Chmyłko 2010* i *Herbst 2023*. Oznacza to, że u 81,1% chorych zdiagnozowano EC w stadium FIGO I/II. W kolejnym kroku oszacowano liczebność pacjentek w stadium I/II FIGO, u których pomimo zastosowanego leczenia doszło do nawrotu choroby. Do oceny wykorzystano dane z jednośrodkowego badania retrospektywnego *Luzarraga Aznar 2024*, w którym odnaleziono informacje dotyczącą odsetka kobiet, które doświadczą nawrotu raka endometrium, w wysokości 15–20%. W analizie podstawowej do oszacowania populacji konserwatywnie przyjęto, że choroba nawrotowa wystąpi u 20% chorych z EC.

W retrospektywnym badaniu kohortowym, wykorzystującym dane z bazy *Flatiron Health* (Coleman 2023), spośród wszystkich chorych z zaawansowanym rakiem endometrium, co najmniej jedną linię leczenia rozpoczęło 51,2% pacjentek. W badaniu *Coleman 2023* schematy chemioterapii oparte o związki platyny oraz monoterapię pochodnymi platyny w ramach pierwszej linii leczenia zastosowano u 81,3% pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium (w obliczeniach pominięto immunoterapię, która w polskich warunkach finansowania nie jest objęta refundacją w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej).

Durwalumab będzie stosowany w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H), lub w skojarzeniu z olaparybem w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSS). Z tego względu konieczne jest przeprowadzenie testu genetycznego w kierunku MMR. W niniejszej analizie przyjęto wartości uwzględnione w raporcie dla dostarlimabu (produkt leczniczy Jemperli) we wskazaniu leczenia chorych raka endometrium (AWA *Jemperli 2024*), tj. 56,2% w pierwszym roku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oraz 69,1% w drugim roku po wydaniu decyzji. Odsetki te dotyczą poziomu testowania genetycznego u chorych na raka jajnika, jednakże ze względu na brak danych dotyczących odsetka przeprowadzanych testów genetycznych u chorych na raka endometrium, uznano za zasadne przyjęcie wartości odnalezionych w AWA *Jemperli 2024*. Dodatkowo według ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, odsetek badań molekularnych prowadzonych w kierunku dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium wynosi obecnie 25-40%, jednak według opinii pytanych specjalistów, wartości te będą rosnąć. Wobec powyższego w analizie przyjęto, że badanie genetyczne w kierunku MMR zostanie wykonane u 56,2% pacjentek pierwszym roku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oraz u 69,1% w kolejnym roku. Założenie to jest zgodne z założeniami Wnioskodawcy oraz spójne z opinią ankietowanych ekspertów klinicznych [REDACTED]

[REDACTED] którzy prognozują *testing rate* na poziomie [REDACTED]

Odsetek pacjentek z dMMR określono na podstawie publikacji *Lorenzi 2020*, która przedstawia wyniki wyszukiwania systematycznego badań dotyczących epidemiologii MSI-H i dMMR w przypadku guzów litych. W przeprowadzonej metaanalizie określono, że w przypadku raka endometrium MSI-H występuje u 26% chorych, natomiast dMMR u 25% pacjentek. Jako że do rozpoczęcia terapii schematem CTH + DURV wystarczy potwierdzenie dMMR lub MSI-H w obliczeniach przyjęto maksymalny odsetek wynoszący 26%.

Przyjęto założenie, że status molekularny nie zostanie określony lub nie będzie możliwy do zweryfikowania u [REDAKT] chorych. Odsetek ten jest niepewny, jednakże nie ma wpływu na wyniki analizy, gdyż zgodnie z zapisem wnioskowanego programu lekowego, pacjentki z nieokreślonym statusem molekularnym otrzymają terapię zgodnie ze schematem dla EC z pMMR/MSS (tj. durwalumab w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią).

W następnym kroku przyjęto założenie, że pozostały odsetek pacjentek ([REDAKT] z rakiem endometrium poddanych badaniu genetycznemu nie będzie miał zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej.

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

Tabela 15. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia CTH + DURV +/- OLA.

Parametr	Rok 1 (2026)	Rok 2 (2027)
Prognozowa liczba nowych zachorowań na ICD-10: C54 (KRN 2024, Didkowska 2024, Globocan 2024)	7 284	7 360
<i>Odsetek pacjentek z rakiem endometrium: 96,1% (Henley 2018)</i>		
Liczba pacjentek z rakiem endometrium	7 001	7 074
<i>Odsetek pacjentek z EC w stadium FIGO III/IV: 18,9% (średnia z badań Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Herbst 2023)</i>		
Liczba pacjentek z EC w stadium FIGO III/IV	1 324	1 338
<i>Odsetek pacjentek z EC w stadium FIGO I/II: 81,1% (na podstawie średniej z Więckowska 2015, Chmyłko 2010, Herbst 2023)</i>		
Liczba pacjentek z EC w stadium FIGO III/IV	5 677	5 736
<i>Odsetek pacjentek z nawrotem choroby ze stadium FIGO I/II: 20% (Luzarraga Aznar 2024)</i>		
Liczba pacjentek z nawrotem choroby ze stadium FIGO I/II	1 135	1 147
Łączna liczba chorych w stadium FIGO III/IV (de novo + nawrót)	2 459	2 485
<i>Odsetek pacjentek otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego: 51,2% (Coleman 2023)</i>		
Liczba pacjentek otrzymujących 1L leczenia systemowego	1 260	1 273
<i>Udział schematów opartych na związkach platyny w 1L leczenia: 81,3% (Coleman 2023)</i>		
Liczba pacjentek leczonych związkami platyny w 1L leczenia	1 025	1 035
<i>Odsetek pacjentek testowanych w kierunku MMR: Rok 1: 56,2%, Rok 2: 69,1% (założenie Wnioskodawcy)</i>		
Liczba pacjentek testowanych w kierunku MMR	576	715
<i>Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H: 26% (Lorenzi 2020)</i>		
Liczba pacjentek z dMMR/MSI-H	150	186
<i>Odsetek pacjentek z pMMR/MSS: [REDAKT]</i>		
Liczba pacjentek z pMMR/MSS	[REDAKT]	[REDAKT]

Parametr	Rok 1 (2026)	Rok 2 (2027)
Odsetek pacjentek z nieokreślonym statusem molekularnym:		
Liczba pacjentek z nieokreślonym statusem molekularnym		
Liczba chorych spełniających kryteria (populacja docelowa bez ograniczeń w testowaniu genetycznym)	1 025	1 035

Łączna liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej (bez uwzględnienia ograniczeń w testowaniu genetycznym) wynosi **1 025** pacjentek w 2026 roku oraz **1 035** pacjentek w 2027 roku. Po uwzględnieniu testowania w kierunku MMR populacja wynosi 576 pacjentek w 2026 roku oraz 715 pacjentek w 2027 roku. Przedstawione oszacowanie skonsultowano z dwoma ekspertami klinicznymi –

którzy potwierdzili, że liczba pacjentek kwalifikująca się do leczenia DUR+OLA lub DUR (bez OLA), bez uwzględnienia ograniczeń w testowaniu MMR/MSI wyniesie ok 1 000 przypadków/rok.

5 Opis ocenianej interwencji

Ocenianą interwencję stanowi podanie durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem. W poniższych podrozdziałach zamieszczono informacje na podstawie charakterystyk produktów leczniczych zawierających podane substancje czynne.

Lek IMFINZI został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 września 2018 r. W dniu 26 lipca 2024 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego IMFINZI i rozszerzenia wskazań rejestracyjnych dla tego leku o stosowanie w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:

1. produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)
2. produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR) (*ChPL Imfinzi 2024, KE Imfinzi 2024*).

Zalecana dawka wynosi 1120 mg durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny co 3 tygodnie w pierwszych 4-6 cyklach. Przerwa między cyklem 6 a cyklem 7 wynosi 3 tygodnie i od 7 cyklu durwalumab podawany jest co 4 tygodnie w dawce 1500mg.

Maksymalna całkowita dawka dobową olaparybu w skojarzeniu z durwalumabem wynosi 600 mg. Leczenie należy rozpocząć co najmniej 3 tygodnie do maksymalnie 9 tygodni po dniu ostatniego wlewu chemioterapii.

5.1.1 Durwalumab

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego IMFINZI z dnia 26 lipca 2024 r. (*ChPL Imfinzi 2024*).

Tabela 16. Durwalumab – charakterystyka produktu leczniczego IMFINZI.

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/18/1322/002 120 mg fiołka EU/1/18/1322/001 500 mg fiołka
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 26 lipca 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała- lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki)
Kod ATC L01FF03	
Dostępne preparaty IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 ml IMFINZI 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 2,4 ml	
<u>Właściwości farmakodynamiczne</u> Mechanizm działania Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

IMFINZI (durwalumab) i LYPARZA (olaparyb)	w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium
--	--

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) durwalumabu oceniano zarówno w odniesieniu do produktu leczniczego IMFINZI stosowanego jako pojedynczy lek w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w skojarzeniu z tremelimumabem oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem.

Farmakokinetykę durwalumabu badano u 2903 pacjentów z nowotworami litymi dla zakresu dawek od 0,1 do 20 mg/kg mc., które podawano dożylnie raz na dwa, trzy lub cztery tygodnie w monoterapii. Ekspozycja farmakokinetyczna wzrastała bardziej niż proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka nieliniowa) przy dawkach <3 mg/kg mc., oraz proporcjonalnie do dawki (farmakokinetyka liniowa) przy dawkach ≥ 3 mg/kg mc. Stan stacjonarny osiągnęto po ok. 16 tygodniach. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 1878 pacjentów otrzymujących monoterapię durwalumabem w dawkach z zakresu ≥ 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wyniosła 5,64 l. Klirens durwalumabu (CL) zmniejszał się wraz z upływem czasu prowadząc do geometrycznej średniej klirensu w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) o wartości 8,16 ml/h w dniu 365; spadek klirensu CL_{ss} nie został uznany za istotny klinicznie. Czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$), na podstawie klirensu wyjściowego, wyniósł około 18 dni. Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy pomiędzy PK durwalumabu podawanego w monoterapii a PK durwalumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią, w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w skojarzeniu z tremelimumabem oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem. Szlaki eliminacji pierwszego rzędu durwalumabu to katabolizm białek w układzie siateczkowo-śródbłonkowym lub eliminacja za pomocą komórek docelowych.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek (19–96 lat), masa ciała (31–149 kg), płeć, stwierdzona obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ADA), stężenie albumin, aktywność LDH, stężenie kreatyniny, obecność rozpuszczalnego PD-L1, typ nowotworu, rasa lub stan sprawności w skali ECOG nie miały klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu.

- *Zaburzenia czynności nerek:* Łagodne (klirens kreatyniny (CrCL) 60 do 89 ml/min) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) 30 do 59 ml/min) nie miały klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności nerek (CrCL 15 do 29 ml/min) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; ponieważ jednak przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami nerkowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności nerek wpłynęła na ekspozycję na durwalumab.
- *Zaburzenia czynności wątroby:* Łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq$ GGN i aktywność AspAT $>$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) nie miały klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu. Wpływ ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $> 3,0 \times$ GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na właściwości farmakokinetyczne durwalumabu nie jest znany; jednak, ponieważ przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie szlakami wątrobowymi, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności wątroby wpłynęła na ekspozycję na durwalumab.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

Wskazanie

- **Dzieci i młodzież:** Farmakokinetykę durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem oceniano w badaniu D419EC00001 z udziałem 50 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku z przedziału od 1 do 17 lat. Pacjenci otrzymywali durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. lub durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 1 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pacjenci otrzymywali durwalumab w monoterapii co 4 tygodnie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AUC durwalumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 35 kg otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie było podobne do AUC durwalumabu u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie, natomiast u dzieci i młodzieży (o masie ciała ≥ 35 kg) otrzymujących durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie, AUC było około 1,5 razy większe w porównaniu z AUC durwalumabu u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie. U dzieci i młodzieży o masie ciała < 35 kg otrzymujących durwalumab w dawce 30 mg/kg mc. co 4 tygodnie, AUC było podobne, jak u osób dorosłych otrzymujących durwalumab w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):

- Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz punkt 5.1).
- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP):

- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP).

Rak dróg żółciowych (RDŻ):

- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsiałym rakiem dróg żółciowych (RDŻ).

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC):

- Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).
- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC).

Rak endometrium:

- Produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

- o produktem IMFINZI w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)
- o produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

Badanie statusu zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair*, MMR) u pacjentek z rakiem endometrium

Pacjentki z rakiem endometrium należy kwalifikować do leczenia na podstawie oceny statusu MMR w guzie przy użyciu zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1. ChPL).

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i produktu leczniczego IMFINZI w leczeniu skojarzonym podano w Tabeli 1. Produkt leczniczy IMFINZI jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę.

W przypadku podawania leku IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji.

Tabela 1. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii i w leczeniu skojarzonym:

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI	Czas trwania leczenia
Monoterapia		
Miejscowo zaawansowany NDRP	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy ^b
HCC	1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Leczenie skojarzone		
NDRP z przerzutami	Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni) Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego ^d co 4 tygodnie	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

	Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu ^{e,f} należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem IMFINZI	
Rozległy DRP	1 500 mg ^g w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
RDŻ	1 500 mg ^h w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
HCC	IMFINZI w dawce 1 500 mg ⁱ podawany w skojarzeniu z 300 mg ⁱ tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie IMFINZI w monoterapii co 4 tygodnie	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Rak endometrium	1 120 mg w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem co 3 tygodnie (21 dni) przez minimum 4 do 6 cykli, a następnie IMFINZI w dawce 1 500 mg ^j co 4 tygodnie w monoterapii (pacjentki dMMR) lub w skojarzeniu z olaparibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę (pacjentki pMMR)	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności

a – Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego IMFINZI w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg.

b – Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona.

c – Pacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg.

d – Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatiną/cisplatiną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

e – W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym IMFINZI.

f Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia tremelimumabem (do łącznej liczby 5) wraz z produktem IMFINZI należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

g – Pacjenci z rozległym DRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

h – Pacjenci z RDZ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek IMFINZI w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg

i – Pacjenci z HCC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg. Pacjenci o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. tremelimumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg.

j – Pacjentki z rakiem endometrium o masie ciała 30 kg lub mniejszej w fazie leczenia podtrzymującego muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego IMFINZI do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, patrz Tabela 2.

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.4 ChPL, gdzie znajdują się dalsze zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny).

Tabela 2. Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z innymi produktami:

Działania niepożądane	Nasilenie ^a	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane o podłożu immunologicznym		
Zapalenie płuc/śródmięszowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność ALAT lub AspAT >3- ≤5 x GGN lub bilirubina całkowita >1,5- ≤3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku
	Aktywność ALAT lub AspAT >5- ≤10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz przerwać i nie wznawiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)
	Współwystępujące aktywność ALAT lub AspAT >3 x GGN i bilirubina całkowita >2 x GGN ^b	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Aktywność ALAT lub AspAT >10 x GGN lub bilirubina całkowita >3 x GGN	
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym w HCC (lub obecność drugiego guza wątroby przy nieprawidłowych wartościach początkowych) ^c	ALAT lub AspAT >2,5- ≤5 x wartość początkowa i ≤20 x GGN	Wstrzymać podawanie leku
	ALAT lub AspAT >5- 7 x wartość początkowa i ≤20 x GGN lub jednocześnie ALAT lub AspAT 2,5- 5 x wartość początkowa i ≤20 x GGN oraz bilirubina całkowita >1,5- < 2 x GGN ^b	Wstrzymać podawanie produktu IMFINZI oraz zakończyć i nie wznawiać

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

			podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).
		AlAT lub AspAT >7 x wartość początkowa lub >20 x GGN, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej lub bilirubina >3 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
		Stopień 3. w monoterapii produktem IMFINZI	Wstrzymać podawanie leku
		Stopień 3. w leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem	Przerwać leczenie i nie wznawiać podawania tremelimumabu ^e
		Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Perforacja jelita ^d	Każdy stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
	Niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
	Niewydolność kory nadnerczy lub zapalenie przysadki/ niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Wstrzymać podawanie leku do osiągnięcia stabilizacji klinicznej
	Cukrzyca typu 1. o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Bez zmian
	Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym	Stopień 2. ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5-3 x (GGN lub wartość wyjściowa)	Wstrzymać podawanie leku
		Stopień 3. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 3 x wartość wyjściowa lub > 3-6 x GGN; Stopień 4. ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 6 x GGN	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Wysypka lub zapalenie skóry o podłożu immunologicznym (w tym pemfigoid)	Stopień 2. przez >1 tydzień	Wstrzymać podawanie leku
		Stopień 3.	
		Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
	Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
		Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku ^f

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Reakcje związane z infuzją	Stopień 2. lub 3.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zakażenie	Stopień 3. lub 4.	Wstrzymać podawanie leku do uzyskania stabilnego stanu klinicznego
Miastenia o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego o podłożu immunologicznym	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie opon mózgowych o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Zespół Guillaina-Barrégo o podłożu immunologicznym	Stopień 2.-4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^h	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne		
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. <i>pure red cell aplasia</i> , PRCA) ⁱ	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Inne działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne	Stopień 2. i 3.	Wstrzymać podawanie do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤1. lub powrotu do wartości początkowej
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać ^g

a – Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy; BLV: wartość wyjściowa

b – U pacjentów z alternatywną przyczyną należy postępować zgodnie z zaleceniami dla zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

c – Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AsPAT i ALAT jest mniejsza lub równa GGN u pacjentów z zajęciem wątroby, należy wstrzymać lub zakończyć i nie wznowiać leczenia durwalumabem zgodnie z zaleceniami podanymi dla zapalenia wątroby bez zajęcia wątroby.

d – Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem.

e – Należy przerwać leczenie i nie wznowiać podawania tremelimumabu w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.

f – Należy przerwać leczenie lekiem IMFINZI i nie wznowiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do $\leq$ Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.

g – Z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 4., w przypadku których decyzja o przerwaniu leczenia powinna opierać się na towarzyszących klinicznych objawach podmiotowych/przedmiotowych i ocenie klinicznej.

h W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

i – Działanie niepożądane związane jest z leczeniem wyłącznie wtedy gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI, po wcześniejszym leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.4 ChPL). Po wstrzymaniu podawania można wznowić leczenie produktem IMFINZI i (lub) tremelimumabem w czasie do 12 tygodni, jeżeli nasilenie działań niepożądanych ulegnie zmniejszeniu do stopnia $\leq 1.$, a dawkę kortykosteroidów zredukowano do ≤ 10 mg prednizonu lub jego odpowiednika na dobę. Stosowanie leku IMFINZI i (lub) tremelimumabu należy całkowicie zakończyć w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 3. (ciężkie) i dowolnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym Stopnia 4. (zagrożające życiu), z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest wymagane (patrz punkt 5.1 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek: Nie zaleca się dostosowania dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dotyczące tej populacji pacjentów (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby: Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego IMFINZI u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są zbyt ograniczone, aby móc wyciągnąć wnioski o tej populacji (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzieź: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IMFINZI u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w odniesieniu do NDRP, DRP, RDŻ i HCC. Dane nie są dostępne. Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem był przedmiotem badania z udziałem dzieci w wieku od 1 do 17 lat leczonych z powodu nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), guzów litych i mięsaków, jednak wyniki tego badania nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści z takiego zastosowania leku przewyższają ryzyko. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2 ChPL.

Sposób podawania

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

Przeciwwskazania	Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylniej przez 1 godzinę (patrz punkt 6.6 ChPL). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w Tabeli 2 powyżej. W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu potwierdzenia przyczyny lub wykluczenia innej możliwej etiologii. W zależności od nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać lub całkowicie zaprzestać podawania IMFINZI lub IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem. Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami lub terapię hormonalną. W przypadku zdarzeń wymagających leczenia kortykosteroidami i po uzyskaniu zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 1., należy rozpocząć i kontynuować zmniejszanie dawki kortykosteroidów przez przynajmniej 1 miesiąc. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy należy rozważyć zwiększenie dawki kortykosteroidów i/lub zastosowanie dodatkowych ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych. <i>Identyfikowalność:</i> Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<i>Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym:</i> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI, produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem występowało zapalenie płuc o podłożu immunologicznym lub choroba śródmiąższowa płuc, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku zdarzeń stopnia 2. należy rozpocząć podawanie 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4. należy rozpocząć podawanie 2 do 4 mg/kg mc./dobę metyloprednizolonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. <i>Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc:</i> Popromienne zapalenie płuc jest często obserwowane u pacjentów poddawanych radioterapii na obszar płuc, a objawy kliniczne zapalenia płuc i popromiennego zapalenia płuc są bardzo podobne. W badaniu klinicznym PACIFIC z udziałem pacjentów, którzy zakończyli jednoczasową chemioradioterapię z podaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii, w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego, zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 161 (33,9%) pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym IMFINZI i 58 (24,8%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo, w tym w 3. stopniu nasilenia (3,4% w porównaniu z 3,0%) i 5. stopniu nasilenia (1,1% w porównaniu z 1,7%). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia płuc lub popromiennego zapalenia płuc. Podejrzewane zapalenie płuc należy potwierdzić w ocenie radiologicznej oraz należy wykluczyć inne przyczyny związane z zakażeniami i stanami chorobowymi i stosować leczenie zgodne z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. <i>Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym:</i> U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym wlewem. Należy rozważyć dodatkowe

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL.

Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzenia dowolnego stopnia.

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem zgłaszano działania niepożądane leku w postaci perforacji jelit i perforacji jelita grubego. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego/biegunki i perforacji jelita oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. W przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę. W przypadku podejrzenia perforacji jelita DOWOLNEGO stopnia należy natychmiast skontaktować się z chirurgiem.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym:

Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy przed i okresowo podczas leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami opartymi na ocenie klinicznej. Niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. W przypadku niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym należy rozpocząć terapię zastępczą hormonami tarczycy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. W przypadku nadczynności/zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym można wdrożyć leczenie objawowe, w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku objawowej niewydolności kory nadnerczy, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki cukrzycy typu 1 o podłożu immunologicznym, która może początkowo objawiać się w postaci kwasicy ketonowej, której późne wykrycie może prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów cukrzycy typu 1. W przypadku objawowej cukrzycy typu 1, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki. W przypadku objawowego zapalenia przysadki lub niedoczynności przysadki, pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę i stosować hormonalną terapię zastępczą, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem nieprawidłowych wyników badań czynności nerek przed i okresowo podczas leczenia produktem leczniczym IMFINZI lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Wysypka o podłożu immunologicznym: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki wysypki i zapalenia skóry (w tym pemfigoid) o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz punkt 4.8 ChPL). U pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 zgłaszano występowanie incydentów zespołu Stevens-Johnsona lub toksycznej martwicy rozplywnej naskórka. Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia 2. przez > 1 tydzień lub stopnia 3. i 4.

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 2 do 4 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4. Jeśli nie dojdzie do poprawy w ciągu 2 do 3 dni pomimo stosowania kortykosteroidów, należy niezwłocznie rozpocząć dodatkowe leczenie immunosupresyjne. Po ustąpieniu objawów (stopień 0.) należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować przez przynajmniej 1 miesiąc.

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym: U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2 ChPL.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym: Uwzględniając mechanizm działania produktu leczniczego IMFINZI lub produktu IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem, mogą wystąpić inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym. U pacjentów leczonych produktem IMFINZI w monoterapii lub w skojarzeniu z tremelimumabem obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rhabdmioliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo,

Charakterystyka produktu leczniczego – IMFINZI (durwalumab)

trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 ChPL. Kortykosteroidy należy podawać w początkowej dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę prednizonu lub jego odpowiednika, a następnie zmniejszać dawkę w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4.

Reakcje związane z infuzją: Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji związanych z infuzją u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IMFINZI lub produkt leczniczy IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2 ChPL. W przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1. lub 2. można rozważyć podanie premedykacji w celu profilaktyki kolejnych reakcji na wlew. W przypadku zdarzeń stopnia 3. lub 4., z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem należy postępować zgodnie z lokalną praktyką kliniczną i (lub) wytycznymi towarzystw medycznych.

Pacjenci ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną: W odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną dane pochodzące z badań obserwacyjnych sugerują występowanie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych o podłożu immunologicznym po zastosowaniu terapii inhibitorami punktów kontrolnych w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Ponadto, zaostrzenia podstawowej choroby autoimmunologicznej występowały często, jednak większość z nich miała nasilenie łagodne i poddawała się leczeniu.

Środki ostrożności związane z leczeniem (produkt IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium):

Toksyczne działania hematologiczne

Zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (patrz punkt 4.8). Jeśli występowanie PRCA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.

Zgłaszano występowanie niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. *autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA) gdy leczenie podtrzymujące olaparybem było stosowane w skojarzeniu z produktem IMFINZI po leczeniu produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Jeśli występowanie AIHA zostanie potwierdzone, leczenie produktem IMFINZI i olaparybem należy zakończyć.

Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

5.1.2 Karboplatyna

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Carbomedac z dnia 11 lipca 2023 r. (*ChPL Carbomedac 2023*), wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 1005.0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Tabela 17. Karboplatyna –charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac.

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu 17440
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 lipca 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Związki platyny
Kod ATC	
L01X A02	
Dostępne preparaty	
Carbomedac, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	
Właściwości farmakodynamiczne	
<u>Mechanizm działania</u>	
Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek.	
<u>Działanie farmakodynamiczne</u>	
Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzyłańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA”.	
<u>Dzieci i młodzież</u>	
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci.	
Właściwości farmakokinetyczne	
<u>Dystrybucja</u>	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)

Ponowne podawanie podczas czterech kolejnych dni nie powodowało kumulacji platyny w osoczu. Po trwającej jedną godzinę infuzji (20–520 mg/m² pc.) stężenia platyny całkowitej i wolnej (ultraprzuszczalnej) w osoczu zmniejszają się dwufazowo zgodnie z kinetyką reakcji pierwszego rzędu. W przypadku wolnej platyny okres półtrwania w fazie początkowej (t_{alfa}) wynosi około 90 minut, a okres półtrwania w fazie późniejszej (t_{beta}) około 6 godzin. Cała wolna platyna występuje w postaci karboplatyny w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu. Wiązanie karboplatyny z białkami osiąga około 87% w ciągu 24 godzin po podaniu, chociaż w ciągu pierwszych 4 godzin tylko do 29% dawki wiąże się z białkami.

Eliminacja

Karboplatyna jest wydalana głównie z moczem, z odzyskiem około 70% podanej platyny w ciągu 24 godzin. Większość substancji jest wydalana w ciągu pierwszych 6 godzin. Około 32% podanej dawki karboplatyny jest wydalane w postaci niezmienionej. Klirens całkowity i nerkowy wolnej ultraprzuszczalnej platyny koreluje ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego, ale nie koreluje ze wskaźnikiem wydzielania przez kanaliki nerkowe.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać dostosowania dawkowania ze względu na zmienioną farmakokinetykę karboplatyny.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu karboplatyny u człowieka występuje liniowy związek pomiędzy dawką i stężeniem w osoczu całkowitej i wolnej ultrafiltrowanej platyny. Pole pod krzywą stężenia całkowitego platyny w osoczu, zależnego od czasu, również wykazuje związek liniowy z dawką leku w przypadku klirensu kreatyniny ≥ 60 ml/min.

Dzieci i młodzież

Informowano, że klirens karboplatyny różni się od 3 do 4 razy u pacjentów pediatrycznych. Dane literaturowe sugerują, że u dorosłych pacjentów czynność nerek może przyczyniać się do zróznicowania klirensu karboplatyny

Carbomedac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych:

- zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego
 - a. leczenie pierwszego rzutu
 - b. leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami.
- drobnokomórkowy rak płuca

Dawkowanie

Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylną przez 15 – 60 minut. Alternatywnie, patrz wzór Calverta poniżej:

$$\text{Dawka (mg)} = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml x min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$$

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status leczenia pacjenta
5 – 7 mg/ml x min.	monoterapia karboplatyną	wcześniej nie leczony

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)

4 – 6 mg/ml x min.	monoterapia karboplatyną	wcześniej nie leczony
4 – 6 mg/ml x min.	karboplatyna plus cyklofosfamid	wcześniej nie leczony

Uwaga: Całkowita dawka karboplatyny, za pomocą wzoru Calverta, obliczona jest w mg, nie w mg/m² pc.

Nie wolno stosować wzoru Calverta u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli następującymi schematami leczenia:

- mitomycyna C,
- nitrozomocznik,
- leczenie skojarzone doksorubicyną/cyklofosfamidem/cisplatyną,
- leczenie skojarzone 5 lub więcej lekami,
- radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu o wymiarach 20 x 20 cm lub więcej niż jednym polu.

Leczenie karboplatyną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych.

Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³ (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20 – 25 % w przypadku tych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję (patrz również punkt 4.4 ChPL) i niski stopień stanu sprawności pacjenta (skala ECOG-Zubrod 2 – 4 lub Karnofsky'ego poniżej 80).

W celu dostosowania dawki w przyszłości, zaleca się określenie hematologicznego nadiru za pomocą cotygodniowych badań obrazu krwi podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dostosowanie dawki na początku lub w późniejszym okresie leczenia może być konieczne w zależności od stanu fizycznego pacjenta (patrz punkt 4.4 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek: Optymalne stosowanie karboplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga odpowiedniego dostosowania dawki i częstego monitorowania zarówno nadiru hematologicznego jak i czynności nerek (patrz punkt 4.4 ChPL) U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min. istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej mielosupresji. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii utrzymuje się na poziomie około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

Wyściowy klirens kreatyniny	Dawka początkowa (1. dzień)
41–59 ml/min	250 mg/m ² pc. iv
16–40 ml/min	200 mg/m ² pc. iv.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny we wstrzyknięciu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecone dawkowanie. Wszystkie powyższe zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

Leczenie skojarzone: Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawki zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL).

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)

	<i>Dzieci i młodzież:</i> Nie można podać zaleceń dawki ze względu na niewystarczające doświadczenie dotyczące stosowania karboplatyny u dzieci. Sposób podawania Karboplatynę należy stosować wyłącznie dożylnie. Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego <i>Rozcieńczanie:</i> Produkt leczniczy należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji (50 mg/ml) do stężenia w zakresie 0,4–2 mg/ml lub 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) do stężenia 2 mg/ml. Karboplatyna może wchodzić w interakcję z aluminium, tworząc czarny osad. Do przygotowania lub podania karboplatyny nie należy stosować igieł, strzykawek, cewników lub zestawów do podawania dożylnego zawierających aluminium, ponieważ może ono wejść w kontakt z karboplatyną (patrz punkt 6.2 ChPL). • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.2 ChPL). • Ciężka mielosupresja. • Krwawiące guzy. • Jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5 ChPL). • Pacjenci z występującą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną na inne związki zawierające platynę. • Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL). Karboplatyna powinna być stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym. Wyposażenie diagnostyczne i terapeutyczne powinno być łatwo dostępne w celu prowadzenia terapii i leczenia ewentualnych powikłań. Należy regularnie badać morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać w razie zaobserwowania nieprawidłowej depresji szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.
Przeciwwskazania	Toksyczność hematologiczna Leukopenia, neutropenia i trombocytopenia są zaburzeniami zależnymi od dawki i ograniczającymi dawkę. W trakcie stosowania karboplatyny należy często wykonywać badanie morfologii krwi obwodowej, a w przypadku wystąpienia objawów toksycznych badania należy wykonywać do chwili ich ustąpienia. Średnio nadir występuje w 21. dniu u pacjentów przyjmujących wyłącznie karboplatynę oraz w 15. dniu u pacjentów przyjmujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zasadniczo, nie należy stosować pojedynczych, okresowych cykli karboplatyny do czasu powrotu do normy liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi. Nie należy wznowiać leczenia przed upływem 4 tygodni od poprzedniego cyklu karboplatyny i (lub) przed osiągnięciem liczby neutrofilii wynoszącej co najmniej 2000 komórek/mm³ i liczby płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 000 komórek/mm³. Konieczne mogą być transfuzje i zalecane jest zmniejszenie dawki w przypadku kontynuacji leczenia. Często występuje narastająca niedokrwistość, która bardzo rzadko wymaga transfuzji. U pacjentów leczonych karboplatyną notowano niedokrwistość hemolityczną z występowaniem polekowych przeciwciał odpornościowych. Może to prowadzić do zgonu. Mielosupresja, a zwłaszcza trombocytopenia, pogłębia się u pacjentów wcześniej poddawanych terapii (szczególnie cisplatyną) i (lub) pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki początkowe karboplatyny u tych pacjentów powinny być odpowiednio zmniejszone (patrz punkt 4.2 ChPL), a jej działanie uważnie monitorowane poprzez wykonywanie częstych badań morfologii krwi pomiędzy cyklami. Działania mielosupresyjne mogą wystąpić addytywnie do działań wywołanych przez jednoczesną chemioterapię. U pacjentów z ciężką i przewlekłą mielosupresją istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakaźnych, w tym zakończonych

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)

zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeśli wystąpią jakiegokolwiek z tych zdarzeń, należy przerwać dawkowanie karboplatyny i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie karboplatyną w skojarzeniu z innymi mielosupresyjnymi rodzajami terapii należy bardzo dokładnie zaplanować w odniesieniu do dawkowania i czasu w celu zminimalizowania działań addytywnych. Przypadki ostrej białaczki promielocytowej i zespołu mielodysplastycznego (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) notowano po upływie kilku lat od zakończenia leczenia karboplatyną lub innych terapii przeciwnowotworowych.

Zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *haemolytic-uraemic syndrome*, HUS)

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) jest zagrażającym życiu działaniem niepożądanym. Należy przerwać stosowanie karboplatyny w przypadku wystąpienia pierwszych oznak mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny z towarzyszącą małopłytkowością, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznikowego we krwi lub LDH. Mimo przerwania leczenia niewydolność nerek może być nieodwracalna i może być konieczna dializa.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak w przypadku innych substancji czynnych zawierających platynę najczęściej w czasie infuzji mogą wystąpić reakcje alergiczne wymagające przerwania podawania produktu leczniczego i zastosowania właściwego leczenia objawowego. Istnieją doniesienia o występowaniu reakcji krzyżowych, czasami o skutku śmiertelnym, dotyczące wszystkich związków platyny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8 ChPL). Notowano przypadki reakcji nadwrażliwości, prowadzące do zespołu Kounisa (ostrego skurczu tętnic wieńcowych w przebiegu reakcji alergicznej, co może spowodować zawał mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8 ChPL).

Nefrotoksyczność

Częstość występowania i ciężkość nefrotoksyczności może zwiększyć się u pacjentów, u których występowało zaburzenie czynności nerek przed leczeniem karboplatyną. Nie jest jasne, czy odpowiedni schemat nawadniania mógłby przezwyciężyć takie działanie, ale w przypadku umiarkowanych zmian w badaniach czynnościowych nerek konieczne jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Wpływ karboplatyny na układ krwiotwórczy u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jest silniejszy i trwa dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną należy prowadzić bardzo ostrożnie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Neurotoksyczność

Chociaż obwodowe objawy neurotoksyczne zwykle występują często, mają łagodny przebieg i są ograniczone do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniastych, ich częstotliwość jednak wzrasta u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną. Należy kontrolować i wykonywać badania neurologiczne w regularnych odstępach czasu. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po zastosowaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane obserwowano zaburzenia widzenia, łącznie z utratą wzroku. Wydaje się że zdolność widzenia powraca całkowicie lub w znacznym stopniu w trakcie tygodni następujących po zaprzestaniu stosowania większych niż zalecane dawek.

Wpływ na przewod pokarmowy

Karboplatyna wywołuje wymioty. Częstość występowania i nasilenie wymiotów można zmniejszyć poprzez premedykację z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych lub podanie karboplatyny w ciągłej infuzji trwającej 24 godziny bądź podawanie poprzez infuzję w dawkach podzielonych przez 5 kolejnych dni zamiast pojedynczej dawki. Selektywne inhibitory receptora serotoninergicznego typu 3 (5-HT3) (np. ondansetron) lub podstawione benzamidy (np. metoklopramid)

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)

mogą być szczególnie skutecznymi lekami przeciwwymiotnymi, a u pacjentów z wymiotami opornymi na leczenie lub z wymiotami o ciężkim przebiegu można rozważyć terapię skojarzoną.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS)

U pacjentów otrzymujących karboplatynę w chemioterapii skojarzonej zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). RPLS jest rzadką, odwracalną po przerwaniu leczenia, szybko rozwijającą się chorobą neurologiczną, której objawem mogą być napady padaczkowe, nadciśnienie, bóle głowy, splątanie, utrata wzroku i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne (patrz punkt 4.8 ChPL). Rozpoznanie RPLS opiera się na potwierdzeniu przy pomocy obrazowania mózgu, najlepiej przez NMR (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).

Choroba zarostowa żył wątrobowych

Odnotowano przypadki choroby zarostowej żył wątrobowych (zespołu niedrożności zatokowej wątroby), przy czym niektóre z nich były śmiertelne. Zaleca się obserwowanie, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, nie wynikające w oczywisty sposób z przerzutów do wątroby.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

W obserwacjach po wprowadzeniu leku do obrotu notowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS) u pacjentów po zastosowaniu karboplatyny w monoterapii lub w połączeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjentów w grupie wysokiego ryzyka TLS, np. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych, należy dokładnie obserwować oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Dawkowanie karboplatyny

W niektórych podgrupach pacjentów (np. w wieku 40-59 lat, BMI 20-25) występuje szczególne ryzyko podania zbyt małej dawki, jeśli wartości szacunkowe GFR obliczane są za pomocą wzoru Cockrofta Gaulta. Ze względu na fakt, że dokładne oszacowanie wartości GFR ma kluczowe znaczenie przy leczeniu mającym na celu wyeliminowanie choroby, w takich wypadkach oznaczanie GFR powinno się odbywać przy zastosowaniu standardowej metody pomiaru (inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-jotalamat lub joheksol), o ile jest to możliwe.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach z zastosowaniem karboplatyny w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem wystąpienie ciężkiej trombocytopenii u pacjentów w podeszłym wieku było bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów. Z uwagi na występującą często u pacjentów w podeszłym wieku osłabioną czynność nerek należy o tym pamiętać podczas ustalania dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

Inne

W trakcie leczenia karboplatyną zgłaszano zaburzenia słuchu. Ototosycyzność może być bardziej uwydatniona u dzieci. U dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki utraty słuchu o opóźnionym początku. W tej grupie pacjentów zaleca się długotrwałą następczą kontrolę audiometryczną. Stosowanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych u pacjentów pozbawionych ochrony immunologicznej przez chemioterapeutyki, w tym karboplatynę, może skutkować powstaniem ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów przyjmujących karboplatynę. Szczepionki martwe lub inaktywowane mogą być podawane; niemniej jednak reakcja organizmu na te szczepionki może być ograniczona. Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego karboplatyny, jednak zgłaszano, że związki o podobnym mechanizmie działania i podobnej mutagenności są rakotwórcze. Aby zapobiec ciąży należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni powinni również stosować metody antykoncepcji w

Charakterystyka produktu leczniczego – karboplatyna (Carbomedac)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu, ponieważ chromosomy w ludzkich plemnikach mogą ulec zniszczeniu z uwagi na możliwe działanie mutagenne karboplatyny. W przypadku planowanego potomstwa, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się konsultację w sprawie przechowywania nasienia. Kobiety w ciąży powinny unikać kontaktu z karboplatyną. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci. -

5.1.3 Paklitaksel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Paclitaxelum Accord z dnia 17 sierpnia 2023 r. (*ChPL Paclitaxelum Accord 2023*).

Tabela 18. Paklitaksel – charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxelum Accord.

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	17905
Daty	Data zatwierdzenia pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lutego 2011 r.
	Data przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2016 r.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)

	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17 sierpnia 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe (taksany)
Kod ATC	L01CD01
Dostępne preparaty	Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.
	Właściwości farmakokinetyczne
	<u>Wchłanianie</u>
	Po podaniu dożylnym paklitaksel wykazuje dwufazowy spadek stężenia w osoczu krwi. Właściwości farmakokinetyczne paklitakselu badano po zastosowaniu dawek 135 mg/m ² pc. i 175 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny lub 24 godziny. Średni ostateczny okres półtrwania wynosił od 3 do 52,7 godziny, średnia wartość niekompartimentowego klirensu całkowitego mieściła się w zakresie od 11,6 do 24,0 l/godz/m ² pc. Całkowity klirens paklitakselu zmniejszał się w przypadku większych stężeń leku w osoczu. Średnia wartość objętości dystrybucji paklitakselu w stanie stacjonarnym wynosiła od 198 do 688 l/m ² pc., co wskazuje na dużą dystrybucję pozanaczyniową i (lub) duży stopień wiązania z tkankami. Podczas 3-godzinnego wlewu dożylnego stwierdzono nieliniowość farmakokinetyki leku podawanego w rosnących dawkach. Zwiększenie dawki o 30% z 135 mg/m ² pc. do 175 mg/m ² pc., powodowało zwiększenie wartości C _{max} i AUC _∞ odpowiednio o 75% i 81%.
	<u>Dystrybucja</u>
	Po podaniu dożylnym 100 mg/m ² pc. w 3-godzinny wlewie dożylnym 19 pacjentom z MK, średnie maksymalne stężenie C _{max} wynosiło 1530 ng/ml (zakres 761 - 2860 ng/ml), średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 5619 ng × godz/ml (zakres 2609- 9428 ng × godz/ml). Klirens wynosił 20,6 l/godz/m ² (zakres 11-38), objętość dystrybucji 291 l/m ² (zakres 121- 638). Średni ostateczny okres połowicznej eliminacji leku wynosił 23,7 godziny (zakres 12- 33). Różnice osobnicze ekspozycji układowej na paklitaksel były minimalne. Nie donoszono o kumulacji paklitakselu w następstwie powtarzanych kursów leczenia. Badania prowadzone w warunkach in vitro wykazały, że stopień wiązania produktu leczniczego z białkami osocza u ludzi wynosi 89-98%. Obecność cymetydyny, ranitydyny, deksametazonu lub difenhydraminy nie wpływa na stopień tego wiązania.
	<u>Metabolizm</u>
	Wydalenie paklitakselu u ludzi nie zostało dotychczas w pełni poznane. Średnie wartości skumulowanego odzysku leku wydalanego w niezmienionej postaci w moczu wynoszą od 1,3 do 12,6% podanej dawki, co wskazuje na duży udział wydalania pozanerkowego w procesie eliminacji. Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią mogą być uznane za główną drogę eliminacji paklitakselu. Paklitaksel jest metabolizowany głównie z udziałem enzymów cytochromu P450. Po podaniu paklitakselu znakowanego izotopem promieniotwórczym, przeciętnie 26, 2 i 6% radioaktywnego związku wydalane było z kałem, odpowiednio jako 6α-

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)

Wskazanie

hydroksypaklitaksel, 3'-phydroksypaklitaksel i 6 α -3'-p-dihydroksy-paklitaksel. Powstawanie tych hydroksylowanych metabolitów katalizowane jest odpowiednio przez izoenzymy: CYP2C8, CYP3A4, albo przez obydwa. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu podawanego w 3-godzinny wlew. Parametry farmakokinetyczne uzyskane u pacjenta poddanego hemodializie, u którego stosowano 3-godzinny wlew paklitakselu w dawce 135 mg/m² pc. mieściły się w przedziale określonym dla pacjentów niedializowanych.

Eliminacja

W badaniach klinicznych, w których paklitaksel był podawany w skojarzeniu z doksorubicyną, dystrybucja oraz eliminacja doksorubicyny i jej metabolitów były wydłużone. Całkowita ekspozycja na doksorubicynę w osoczu była o 30% większa, gdy paklitaksel podawano bezpośrednio po doksorubicynie, niż gdy produkty lecznicze podawano w odstępie 24 godzin.

Rak jajnika:

- w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii.
- w chemioterapii drugiego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi:

- w leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego produktem leczniczym Paclitaxelum Accord jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem (AC).
- Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).
- Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:

- Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS:

- Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięśniakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne. Ograniczone dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu. Zestawienie odpowiednich badań przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL.

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)

Dawkowanie

Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych (patrz punkt 6.6 ChPL). Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H₂, np.

Produkt leczniczy	Dawka	Podawanie przed zastosowaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord
deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Podawanie doustne: około 12 i 6 godzin lub w przypadku podawania dożylnego: 30- 60 minut
difenhydramina**	50 mg dożylnie	30- 60 minut
cymetydyna lub ranitydyna	300 mg dożylnie lub 50 mg dożylnie	30- 60 minut

Dawkowanie i sposób podawania

*8–20 mg u pacjentów z MK ** lub inny równoważny lek przeciwhistaminowy, np. chlorfeniramina

Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika: chociaż obecnie prowadzone są badania nad innymi schematami dawkowania, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego, zaleca się stosowanie dwóch dawek paklitakselu: dawka 175 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 75 mg/m² pc. cisplatyny, podawane co 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 135 mg/m² pc., podawany we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z następnym podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami chemioterapii (patrz punkt 5.1 ChPL).

Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc., podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia.

Chemioterapia uzupełniająca raka piersi: zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc., podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi czterema kursami leczenia, po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC).

Chemioterapia pierwszego rzutu raka piersi: w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.), paklitaksel należy podawać 24 godziny po doksorubicynie. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkty 4.5 i 5.1 ChPL). W skojarzeniu z trastuzumabem, zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia (patrz punkt 5.1). Wlew paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnych dawek trastuzumabu, jeżeli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana (szczegółowe informacje na temat dawkowania trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Herceptin®).

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)

Chemioterapia drugiego rzutu raka piersi: zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP): zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m² pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 80 mg/m² pc. cisplatyny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS: zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc. podawane we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, co dwa tygodnie. Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Paklitakselu nie należy podawać ponownie do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK), a liczba płytek krwi $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK). U pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 500/\text{mm}^3$ przez tydzień lub dłużej) lub ciężką neuropatią obwodową, w kolejnych kursach leczenia należy zmniejszyć dawkę leku o 20% (o 25% u pacjentów z MK) (patrz punkt 4.4 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Dostępne dane są niewystarczające do zalecenia zmiany dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Nie zaleca się stosowania leczenia paklitakselem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież: Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed zastosowaniem lub podaniem produktu leczniczego Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony przed podaniem (patrz punkt 6.6 ChPL) i może być podawany wyłącznie dożylnie. Paklitaksel należy podawać dożylnie przez umieszczony w zestawie filtr z membraną mikroporową o średnicy porów $\leq 0,22\ \mu\text{m}$ (patrz punkt 6.6 ChPL).

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL, zwłaszcza na polioksyetylowany olej rycynowy 35 (patrz punkt 4.4 ChPL).
- Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których wyjściowa liczba granulocytów obojętnochłonnych w momencie rozpoczęcia terapii wynosi $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK).
- Paklitaksel jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z MK, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce wkłucia w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku. Przed podaniem leku pacjenci powinni otrzymać kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H2. W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się dusznością i niedociśnieniem tętniczym wymagającym leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u $< 1\%$ pacjentów, którym podawano paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje te są prawdopodobnie związane z

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)

uwalnianiem histaminy. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać wlew paklitakselu, wdrożyć leczenie objawowe i nie podawać ponownie produktu leczniczego pacjentowi.

Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku (głównie neutropenia) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę paklitakselu. Należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi. Leczenia nie należy powtarzać do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK), a liczba płytek krwi wartość $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK). W badaniach klinicznych u pacjentów z MK większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

Pacjenci z zaburzeniami wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko działania toksycznego, zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Brak jest dowodów na to, że toksyczność paklitakselu nasila się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano paklitaksel w 3-godzinny wlew dożylny. Jeśli paklitaksel jest podawany w dłuższym wlewie dożylnym, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić nasilenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak jest wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z wyjściową ciężką cholestazą. Nie wolno stosować leczenia paklitaksem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciężkie zaburzenia układu przewodzącego serca po podaniu paklitakselu w monoterapii opisywano rzadko. W razie wystąpienia znacznych zaburzeń układu przewodzącego podczas podawania paklitakselu, należy zastosować odpowiednie leczenie i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia. Podczas podawania paklitakselu obserwowano występowanie niedociśnienia, nadciśnienia tętniczego krwi oraz bradykardii. Zazwyczaj nie ma objawów i pacjenci nie wymagają leczenia. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, w szczególności podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu we wlewie. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc niż u pacjentek z rakiem piersi i jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego z oceną skuteczności leku u pacjentów z MK w przebiegu AIDS.

Należy monitorować czynność serca w początkowej fazie leczenia raka piersi z przerzutami paklitaksem w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem. Jeśli pacjentki kwalifikuje się do stosowania paklitakselu w takim schemacie leczenia, przed rozpoczęciem terapii należy zebrać dokładny wywiad pod kątem oceny serca, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram i (lub) wentrykulografię izotopową (MUGA). Podczas leczenia (np. co trzy miesiące) należy monitorować czynność serca. Przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca monitorowanie może pomóc zidentyfikować pacjentów z zaburzeniami czynności serca, a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić dawkę skumulowaną (mg/m^2) podanej antracykliny. Jeśli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 kursy leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz Charakterystyka produktu leczniczego leku Herceptin® lub doksorubicyny.

Pomimo, że po podaniu paklitakselu **neuropatia obwodowa** występuje często, ciężkie objawy występują rzadko. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych kursach terapii paklitaksem o 20% (o 25% u pacjentów z MK). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem jajnika, stosowanie paklitakselu w 3-godzinny wlew dożylny w skojarzeniu z cisplatyną powodowało

Charakterystyka produktu leczniczego – Paclitaxelum Accord (paklitaksel)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

zwiększenie częstości występowania objawów ciężkiego działania neurotoksycznego w porównaniu do stosowania paklitakselu i cyklofosfamidu w monoterapii po leczeniu cisplatyną.

Należy zachować szczególną ostrożność, aby unikać dotętniczego podania paklitakselu, ponieważ w badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na zwierzętach po podaniu dotętnicznym stwierdzano ciężkie odczyny tkankowe.

Paklitaksel, w skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

Przypadki występowania **rzekomobłoniastego zapalenia jelit** zgłaszano rzadko, w tym również u pacjentów, którzy nie byli jednocześnie poddani leczeniu antybiotykami. Taką reakcję należy rozważyć w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki występującej w trakcie leczenia lub bezpośrednio po leczeniu paklitakselem.

U pacjentów z MK rzadko dochodzi do **ciężkiego zapalenia błon śluzowych**. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%.

Wykazano teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne działanie paklitakselu w wielu modelach eksperymentalnych.

Z tego względu kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6). Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

Substancje pomocnicze: Ten lek zawiera 391 mg alkoholu (etanolu) w każdym ml. Ilość alkoholu (przy maksymalnej dawce 220 mg/m² pc.) jest równoważna 646 ml piwa lub 258 ml wina.

Dawka 220 mg/m² pc. tego leku podana osobie dorosłej o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 368,66 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o około 61,44 mg/100 ml. Dla porównania, u osoby dorosłej wypijającej kieliszek wina lub 500 ml piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml. Jednoczesne podawanie leku z lekami zawierającymi m.in. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane. Ponieważ lek ten podaje się zwykle powoli przez 3–24 godziny, działanie alkoholu może być zmniejszone.

Paclitaxelum Accord koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera polioksoetylowany 35 olej rycynowy, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

Paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego. Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce wkłucia w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku. Przed podaniem leku pacjenci powinni otrzymać kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H₂. W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną.

5.1.4 Olaparyb

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego LYNPARZA z dnia 12 sierpnia 2024 r. (*ChPL Lynparza 2024*).

Tabela 19. Olaparyb – charakterystyka produktu leczniczego LYNPARZA.

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XK01
Dostępne preparaty	Lynparza 100 mg tabletki powlekane Lynparza 150 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u>
	Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i> , PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. <i>new hormonal agents</i> , NHA). Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair</i> , BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA,

IMFINZI (durwalumab) i LYPARZA (olaparyb)	w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium
--	--

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak *BRCA1* lub *2*, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu *BRCA1/2*, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 300 mg w tabletkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 7 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 158 L oraz czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 15 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek leku współczynnik akumulacji AUC wyniósł 1,8, a właściwości farmakokinetyczne wydawały się być w niewielkim stopniu zależne od czasu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek (2 x 150 mg) wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku. Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2,5 godziny, a C_{max} zmniejszone o około 21%), jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o 8%). W związku z tym produkt Lynparza może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy stężeniu 10 µg/ml, co stanowi w przybliżeniu C_{max} . W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% przy stężeniu 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wynosiło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5). Po doustnym podaniu pacjentkom 14C-olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale). W warunkach in vitro, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach in vitro, jednak symulacje PBPk sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach in vitro olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5 ChPL). Dane uzyskane in vitro wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 i nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej ¹⁴C-olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; około 44% z moczem, a około 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Populacje szczególne

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, płeć, masa ciała, umiejscowienie guza lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{max} zwiększyło się o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Lynparza u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a C_{max} zwiększyło się o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież: Nie przeprowadzano żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

Rak jajnika

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.

Wskazanie

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak piersi

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL).
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (patrz punkt 5.1 ChPL). U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HRdodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

Gruczołakorak trzustki

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Rak gruczołu krokowego

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:

- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.
- w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak endometrium

IMFINZI (durwalumab)
i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

Produkt Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR), których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem.

Dobór pacjentów

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) w skojarzeniu z durwalumabem: Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentek należy potwierdzić występowanie nowotworu bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) przy użyciu zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie

Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletką 100 mg.

Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem: Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR), u których nie doszło do progresji choroby podczas pierwszej linii leczenia durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, dawka durwalumabu wynosi 1500 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL). Należy zapoznać się z pełną informacją o durwalumabie.

Czas trwania leczenia

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium z pMMR w skojarzeniu z durwalumabem: Zaleca się, by leczenie było kontynuowane do progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Należy zapoznać się z pełną informacją o durwalumabie.

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8 ChPL). Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletką 150 mg i jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Nie zaleca się stosowania olaparybu równolegle z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletką 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5 ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania

IMFINZI (durwalumab)
i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkt 5.2 ChPL). Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby: Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

Pacjenci rasy niekawkaskiej: Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież: Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

Sposób podawania

Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6 ChPL).

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznai i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Podczas stosowania produktu Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem, zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) (patrz punkt 4.8 ChPL) i (lub) niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA). Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 . wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

IMFINZI (durwalumab)
i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

tygodniach od przerywania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi. W przypadku potwierdzenia występowania PRCA lub AIHA leczenie produktem Lynparza i durwalumabem należy zakończyć.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła 4 lat. W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowozatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprywacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowozatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u < 1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Hepatotoksyczność

Odnotowano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów leczonych olaparybem (patrz punkt 4.8 ChPL). W razie pojawienia się objawów klinicznych lub oznak wskazujących na hepatotoksyczność należy natychmiast ocenić stan kliniczny pacjenta i oznaczyć parametry czynności wątroby. Jeśli u pacjenta podejrzewa się polekowe uszkodzenie wątroby (PUW), leczenie należy przerwać. W przypadku ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby należy rozważyć zaprzestanie leczenia, kiedy jest to uzasadnione klinicznie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Charakterystyka produktu leczniczego – LYNPARZA (olaparyb)

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6 ChPL).

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5 ChPL).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do
zastosowania wnioskowanej
interwencji

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy IMFINZI nie jest finansowany ze środków publicznych w ocenianych wskazaniu. Finansowaniu podlega leczenie durwalumabem w ramach programów lekowych „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” (załącznik B.5 do MZ 18/09/2024) oraz „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (załącznik B.6 do MZ 18/09/2024).

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Finansowanie karboplatyny i paklitakselu w leczeniu raka endometrium możliwe jest w ramach katalogu chemioterapii (wskazanie oznaczone kodem ICD-10: C54) (MZ 18/09/2024).

Produkt leczniczy LYNPARZA nie jest finansowany ze środków publicznych w ocenianych wskazaniu. Finansowaniu podlega leczenie olaparybem w ramach programów lekowych „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” (załącznik B.9.FM. do MZ 18/09/2024); „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50. do MZ 18/09/2024); „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/09/2024); „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)” (załącznik B.85. do MZ 18/09/2024).

Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	1218.0, Durwalumab	9100,00	9828,00	10417,68	10417,67	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny	0
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	1218.0, Durwalumab	2184,00	2358,72	2500,24	2500,24	B.6.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,40	67,39	71,43	71,43	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	125,00	135,00	143,10	143,10	C.47.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml										
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0

B.5. – „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”;

B.6. – „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;

B.9.FM. – „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;

B.50. – „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”;

B.56. – „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”;

B.85 – „Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)”.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy IMFINZI stosowany w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową karboplatyna + paklitaksel w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z dMMR lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem (LYNPARZA) w raku pMMR nie podlegał ocenie przed AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową karboplatyna + paklitaksel w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z dMMR lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem (LYNPARZA) w raku pMMR przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania ocenianej interwencji odnaleziono na stronach: CADTH (*CADTH 2024, CADTH 2024a*), HAS (*HAS 2024*), NICE (*NICE 2024*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 22.10.2024 r.

Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową karboplatyna + paklitaksel w leczeniu raka endometrium.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wnioskowane wskazanie
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	31.05.2024 r.	negatywna, dotycząca wczesnego dostępu przedrejestracyjnego	Wskazanie: leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami pMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	–	ocena w toku	Wskazanie: leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem. Planowana data zakończenia oceny: 21 maja 2025 r.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	–	ocena w toku	Wskazanie: leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami pMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem. Planowana data zakończenia oceny: nie określono Wskazanie: leczenie I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami dMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem w monoterapii. Planowana data zakończenia oceny: nie określono
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	–	–
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wnioskowane wskazanie
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG) / <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (G- BA)	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	–	–	–

W maju 2024 r. francuska agencja HAS wydała odmowną decyzję dotyczącą wczesnego dostępu do leczenia pierwszej linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami pMMR z zastosowaniem durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem. Jako główny powód takiej decyzji wskazywano fakt, iż pomimo znacznego obciążenia populacji docelowej rozpoczęcie leczenia lekiem IMFINZI może zostać opóźnione, gdyż istnieje możliwość zastosowania alternatywnej technologii jaką jest dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią, refundowany już w ocenianym wskazaniu na zasadach wczesnego dostępu przedrejestracyjnego (HAS 2024).

Na portal NICE zamieszczono informację o rozpoczęciu oceny zasadności finansowania I linii leczenia dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z zastosowaniem durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w leczeniu podtrzymującym durwalumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem. Planowana data zakończenia oceny została wyznaczona na 21 maja 2025 r. (NICE 2024).

Również kanadyjska agencja CADTH rozpoczęła ocenę zasadności finansowania terapii lekiem IMFINZI stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami pMMR, a następnie w leczeniu podtrzymującym w skojarzeniu z olaparybem (CADTH 2024) oraz w leczeniu I linii dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z guzami dMMR z zastosowaniem durwalumabu

stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii (*CADTH 2024a*).

7 Dobór komparatorów

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

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

Wnioskowany program lekowy określa szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:

1. histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego
2. potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem:
 - 2a) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem**: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, **dMMR**) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability high*, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,
 - 2b) w przypadku leczenia **durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny** a następnie w terapii **podtrzymującej durwalumabem z olaparybem** u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, **pMMR**) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite stable*; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza.
3. niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Ponieważ durwalumab jest dodany do chemioterapii dwulekowej opartej na związkach platyny, warunkiem jest możliwość zastosowania takiego leczenia systemowego. W przypadku kwalifikacji chorych do pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego raka endometrium wymagane jest niestosowanie wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego choroby zaawansowanej. Kwalifikacji do pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej podlegają także pacjentki z rakiem nawrotowym (poddane uprzednio leczeniu operacyjnemu – w badaniu DUO-E ponad 50%, w tym także część leczona uprzednio chemioterapią uzupełniającą [zgodnie z polskimi wytycznymi PTGO 2023 jest to naprzemienne cisplatyna z teleradioterapią oraz karboplatyna z paklitakselem] – w badaniu DUO-E ponad 20% łącznej populacji). W takim przypadku warunkiem kwalifikacji jest jednak możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na związkach platyny w I linii leczenia choroby zaawansowanej (do takiego schematu jest dodawany durwalumab). W badaniu *DUO-E* oceniającym schemat leczenia będący przedmiotem niniejszych analiz wymagano by pacjentki nie otrzymywały I linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej, a w przypadku choroby nawrotowej dopuszczano możliwość zastosowania leczenia systemowego wyłącznie w ramach adjuwantu, przy czym włączenie do badania mogło nastąpić wyłącznie jeśli okres od ostatniej dawki takiego leczenia do nawrotu wynosił co najmniej 12 miesięcy (*Westin 2024*). Zapisy te wynikają z obecnego stanu wiedzy w tym wytycznych praktyki klinicznej, które wskazują, że ponowne zastosowanie chemioterapii u chorych uprzednio ją stosujących może być dopuszczalne wyłącznie w przypadku odpowiednio długiego czasu do progresji/nawrotu (wg wytycznych dotyczących II linii leczenia raka endometrium *BGCS 2022* po ponad 6 miesiącach od zastosowania chemioterapii związkami platyny). Kryteria wnioskowanego programu lekowego należy więc interpretować jako sytuację, gdy skojarzenie durwalumabu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny będzie możliwe do zastosowania wyłącznie u chorych, u których od zastosowania chemioterapii uzupełniającej upłynął odpowiednio długi czas i nie stwierdzono oporności na to leczenie. W innym przypadku chora z nawrotem na etapie choroby zaawansowanej powinna być leczona schematami, jak po nieskuteczności I linii leczenia choroby zaawansowanej. Bezpośrednio z powyższego wynika przyjęty w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego zapis: u pacjentek z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (kryterium zgodne z wytycznymi *BGCS 2022* oraz zaakceptowanym programem lekowym dla dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia choroby pierwotnie zaawansowanej lub nawrotowej).

Wytyczne kliniczne (szczegółowo opisane w rozdziale 2.8.1) wskazują, że dla chorych w I linii leczenia choroby zaawansowanej właściwym postępowaniem, stanowiącym standard leczenia jest

chemioterapia w skojarzeniu karboplatyna + paklitaksel (*PTGO 2023, NCCN 3.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022*), a leczenie to jest finansowane w warunkach polskich. Również eksperci ankietowani przez AOTMiT wskazali, że leczenie to stanowi rzeczywistą praktykę kliniczną polską w rozpatrywanej populacji (*AOTMiT AWA 109/2024*). Z tego względu należy uznać, że **dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji** – zgodnie z zaleceniami skojarzenie karboplatyny i paklitakselu.

Wytyczne wskazują ponadto, że w leczeniu rozważanej populacji docelowej można zastosować dostarlimab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel (*NCCN 3.2024*). Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR)/ MSI-H i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego (*ChPL Jemperli 2024*). Należy jednak zauważyć, że w warunkach polskich leczenie dostarlimabem finansowane jest w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)*” (załącznik B.148), ale w monoterapii i dopiero na późniejszym etapie choroby, w II linii leczenia, u pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium $\geq$ IIIB) rakiem endometrium, po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę. Dodatkowo, analizy przedkładane do MZ i AOTMiT związane z refundacją leku JEMPERLI w tym wskazaniu prowadzono wyłącznie w oparciu o wyniki badania *GARNET*, gdzie wśród kryteriów kwalifikacji wskazano konieczność progresji po schemacie z wykorzystaniem platyny i wcześniejsze zastosowanie nie więcej niż dwóch linii terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej (*Oaknin 2022*). W chwili obecnej dostępne są już co prawda dane z badania *RUBY*, gdzie oceniano dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna + paklitaksel w identycznej jak durwalumab populacji, czyli w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub przerzutowego raka endometrium u chorych wcześniej nieleczonych systemowo (*Mirza 2023, Mirza 2024, Powell 2024*), ale nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji, gdyż w chwili obecnej nie jest technologią finansowaną ze środków publicznych, stanowiącą rzeczywistą praktykę kliniczną w ocenianej populacji docelowej.

8 Dobór punktów końcowych

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

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

Istotna jest również ocena ogólnej/obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate* lub *Objective Response Rate*), jak i jej składowych (CR, PR, StD) oraz czasu trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*). Ocenę należy prowadzić zgodnie z kryteriami RECIST lub uwzględniając ich modyfikacje wprowadzone na potrzeby oceny immunoterapeutyków (iRECIST, imRECIST). Ocenie należy poddać również czas do zastosowania kolejnej terapii lub zgonu (TFST, z ang. *time to first subsequent therapy* lub TSST, z ang. *time to second subsequent therapy*).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ-C30 lub EuroQol EQ-5D (szczegółowe informacje o tych narzędziach zaprezentowano w załączniku 10.7).

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

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

Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	EC, z/bez MSI-H/dMMR w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; - związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	- Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie - Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST lub iRECIST lub imRECIST
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	- EC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia. - Ocena powinna być prowadzona z użyciem zwalidowanych narzędzi np. EORTC QLQ-C30 lub EuroQol EQ-5D (szczegółowe informacje o tych narzędziach, w tym MCID zaprezentowano w załączniku 10.6).
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR), w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

Tabela 23. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego - niestosowanie wcześniej systemowego leczenia	- rak endometrium o typie histologicznym mięsaka endometrialnego - stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego choroby w stadium zaawansowanym/przerzutowym (z wyjątkiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego stosowanego jako leczenie uzupełniające w przypadku

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. ▪ potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem: ○ w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instabilityhigh</i>, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego, ○ w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite stable</i>; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza ▪ stan sprawności 0-2 według skali ECOG ▪ możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST ▪ wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne	kwalifikacji chorych na nawrotowego raka endometrium) ▪ stan sprawności >2 według skali ECOG ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na status badania genetycznego przy wyborze leczenia podtrzymującego pod warunkiem prezentacji wyników w docelowych podgrupach
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	▪ durwalumab [DUR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem [CP]	▪ durwalumab stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	stosowany zgodnie z aktualną ChPL IMFINZI, po którym następuje leczenie podtrzymujące: - o durwalumabem w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) [grupa DUR+CP] - o durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem [OLA] w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) [grupa DUR+OLA+CP]	
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	chemioterapia standardowa – skojarzenie karboplatyna + paklitaksel [CP]	komparator inny niż określony
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność: • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie bez progresji (PFS) • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, StD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do zastosowania kolejnej terapii lub zgonu (TFST, TSST) • jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.	- badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, - analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu (nie włączano doniesień konferencyjnych dotyczących badań nieposiadających publikacji pełnotekstowych)

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w populacji docelowej określonej we wniosku.

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

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktami leczniczymi IMFINZI i LYNPARZA jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację umieszczeniu produktów leczniczych IMFINZI i LYNPARZA w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka endometrium.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków,

monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje raka endometrium

Tabela 24. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2009 r. (PTGO 2023).

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

Tabela 25. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 1971 r. (PTOK 2013).

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

Tabela 26. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2023 r. (Berek 2023).

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

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
IVC	Przerzuty odległe, w tym przerzuty do węzłów chłonnych zewnętrznych lub wewnątrzbrzusznych powyżej naczyń nerkowych, płuc, wątroby, mózgu lub kości

Tabela 27. Klasyfikacja TNM raka endometrium (NCCN 3.2024).

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

T (2017 r.)	FIGO (2009 r.)	Charakterystyka
M0		Brak przerzutów odległych
M1	IVB	Przerzuty odległe (obejmuje przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych, chorobę otrzewnej, płuca, wątroby lub kości). (Wyklucza przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub przyaortalnych, pochwy, surowicówki macicy lub przydatków).

Tabela 28. Stopnie zaawansowania raka endometrium wg klasyfikacji TNM (NCCN 3.2024).

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

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

Tabela 29. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, 2023 (PTGO 2023)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Siła dowodów (wg PTGO): Kategoria 1 – siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO def. jako >85% członków zespołu na TAK) Kategoria 2A – siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO) Kategoria 2B – siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO) lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO) Kategoria 3 – każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność) Klasyfikacja doniesień naukowych: wg AOTMiT
National Comprehensive Cancer Network, 2024 (NCCN 3.2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Siła i jakość zaleceń: 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji
Society for Immunotherapy of Cancer, 2023/2024 (SITC 2023, SITC 2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Siła dowodów: 1 – dowody pochodzące z przeglądów systematycznych lub metaanaliz 2 – dowody pochodzące z badań klinicznych z randomizacją lub badań obserwacyjnych z przełomowymi wynikami 3 – dowody pochodzące z badań klinicznych bez randomizacji, badań kohortowych lub z kontynuacji badań (follow-up) 4 – dowody pochodzące z serii przypadków, badań kliniczno-kontrolnych lub badań z kontrolą historyczną 5 – wnioskowanie oparte o mechanizm działania leku/terapii
European Society of Medical Oncology,	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano brak finansowania ze środków zewnętrznych.	Poziom dowodów naukowych: I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
2022 (ESMO 2022)			II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością Kategorie rekomendacji: A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja B – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna
European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology, 2021 (ESGO/ESTRO/ESP 2021)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Zadeklarowano finansowanie publikacji ze środków własnych.	Poziomy dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność. III – prospektywne badania kohortowe IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów Stopnie zaleceń: A – silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C – niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, generalnie nie zalecane E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane
Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer, 2021 (SEOM/GEICO 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Siła zaleceń: A – zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany. B – zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany. C – dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemiopreprofilaktyki lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny. D – umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych przemawiają za odradzaniem stosowania. Generalnie lek nie powinien być oferowany. E – zalecenie niestosowania poparte dobrymi dowodami świadczącymi o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych. Lek nigdy nie powinien być oferowany.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
British Gynaecological Cancer Society, 2021 (BGCS 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	Jakość dowodów: I – dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT II – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z > 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych III – dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.
			Poziom dowodów: 1++ – wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego. 1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego. 1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego. 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy. 2 – badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz znaczne ryzyko, że związek nie jest przyczynowy. 3: Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków 4 – opinia ekspertów Stopień rekomendacji: A – przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentek lub przegląd systematyczny badań RCT lub zbioru badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio odnoszących się do populacji pacjentek i wykazujący spójność wyników. B – dowody z badań z poziomu 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentek lub ekstrapolowane z badań poziomu 1. C – dowody z badań na poziomie 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentek lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++. D – dowody z badań poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+

10.3 Opis komparatora – chemioterapia dwulekowa karboplatyna + paklitaksel

Informacje dotyczące chemioterapii dwulekowej karboplatyną w skojarzeniu z paklitakselem zamieszczono w podrozdziałach 5.1.2 i 5.1.3. Z kolei informacje dotyczące finansowania komparatora przedstawiono w rozdziale 5.2.

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium

Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dostarlimabum	Jemperli, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909991449872	1280.0, Dostarlimab	24173,91	26107,82	27674,29	27674,29	B.148.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	<1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.148.; <9>B.159.	bezpłatny	0

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml										
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztworu do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg										
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażżowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,84	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,68	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml										
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg										
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,40	67,39	71,43	71,43	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	125,00	135,00	143,10	143,10	C.47.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml										
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	1036.0, Tamoxifenum	13,20	14,26	15,11	15,11	C.52.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	38,04	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05996537004107	1082.0, Trastuzumabum	671,00	724,68	768,16	768,16	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporządzania koncentratu	1 fiol.	05996537005050	1082.0, Trastuzumabum	1878,80	2029,10	2150,85	2150,85	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trastuzumabum	roztworu do infuzji, 420 mg Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	1082.0, Trastuzumabum	839,70	906,88	961,29	961,29	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 50 ml	08715131016975	1082.0, Trastuzumabum	2351,16	2539,25	2691,61	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1082.0, Trastuzumabum	1157,00	1249,56	1324,53	961,29	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	1082.0, Trastuzumabum	2515,46	2716,70	2879,70	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	1082.0, Trastuzumabum	780,00	842,40	892,94	892,94	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	1082.0, Trastuzumabum	2610,00	2818,80	2987,93	2691,61	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu	1 fiol.	05055565766378	1082.0, Trastuzumabum	830,00	896,40	950,18	950,18	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trastuzumabum	roztworu do infuzji, 150 mg Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol.	05055565775943	1082.0, Trastuzumabum	2324,00	2509,92	2660,52	2660,52	<1>C.86a.; <2>C.86.b.; <3>C.86.c.	bezpłatny	0

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach refundacji aptecznej (MZ 18/09/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	138,60	149,69	158,67	175,95	175,95	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	140,00	151,20	160,27	177,55	175,95	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	4,80

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
										poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli			
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	193,50	208,98	221,52	238,80	175,95	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	66,05
Estradioli valeras + Medroxyprogesteroni acetatas	Divina, tabl., 2 mg, 2+10 mg	21 szt.	05909990661411	68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami	8,96	9,68	10,26	14,59	14,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	4,38
Medroxyprogesteroni acetatas	Provera, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990155514	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające cyproteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron	12,70	13,72	14,54	18,96	16,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	7,56
Medroxyprogesteroni acetatas	Provera, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990236411	72.0, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające	6,17	6,66	7,20	9,70	8,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na		30%	4,00

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				cypoteron, etynyloestradiol, lewonorgestrel lub medroksyprogesteron						dzień wydania decyzji			
Megestrolu acetas	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990614608	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacię płynne	113,00	122,04	129,36	144,89	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	10,91
Megestrolu acetas	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990437627	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacię płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetas	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909991054519	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacię płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Megestrolu acetas	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990895977	128.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - progestogeny - megestrol do podawania doustnego - postacię płynne	108,00	116,64	123,64	139,17	139,17	Nowotwory złośliwe		ryczałt	6,40
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990331017	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -	9,10	9,83	10,42	15,55	15,55	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
				antyestrogeny - tamoksyfen									
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	130.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyestrogeny - tamoksyfen	13,20	14,26	15,11	20,24	20,24	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148 do MZ 18/09/2024).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium substancjami: 1) dostarlimab, 2) pembrolizumab. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.	1. Dawkowanie 1.1. Dostarlimab Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5). 1.2. Pembrolizumab Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Nie dopuszcza się możliwości zamiany leków (z dostarlimabu na pembrolizumab albo z pembrolizumabu na dostarlimab). 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 10) badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa 1) morfologia krwi z rozmazem;

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 7) wiek 18 lat i powyżej; 8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 14) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 15) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.		2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Dostarlimab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. Pembrolizumab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. 2.2. Monitorowanie skuteczności 1) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy; 2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni; 3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 34. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium substancjami: durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę w I linii leczenia a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab z olaparybem lub bez olaparybu w zależności od statusu molekularnego guza dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w I linii leczenia systemowego dostarlimabem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego pembrolizumabem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem immunoterapii 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3 albo 1.4) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji - stan sprawności 0-2 według skali ECOG;	1. Dawkowanie 1.1. Durwalumab Zalecana dawka wynosi 1120 mg durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą związki platyny co 3 tygodnie w pierwszych 4-6 cyklach. Przerwa między cyklem 6 a cyklem 7 wynosi 3 tygodnie i od 7 cyklu durwalumab podawany jest co 4 tygodnie w dawce 1500mg Nie zaleca się zmniejszania dawki. 1.1 Olaparyb Maksymalna całkowita dawka dobową olaparybu w skojarzeniu z durwalumabem wynosi 600 mg. Leczenie należy rozpocząć co najmniej 3 tygodnie do maksymalnie 9 tygodni po dniu ostatniego wlewu chemioterapii. 1.3. Dostarlimab a) Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem Zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitaksem (w dawce 175 mg/m² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg dostarlimabu w monoterapii co 6 tygodni (3 tygodnie pomiędzy cyklem 6, a cyklem 7). b) Dostarlimab w monoterapii Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4	1. Badania przy kwalifikacji - morfologia krwi z rozmazem; - oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; - oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); - oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginanowej (AST); - oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; - oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); - badanie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT); - oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; - test ciążowy (u kobiet o potencjale rozrodczym); - badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych - inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą, obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 3) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 9) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.	cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5). 1.4. Pembrolizumab Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Nie dopuszcza się możliwości zamiany leków. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).	2.3. Monitorowanie bezpieczeństwa 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginanowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Durwalumab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem durwalumabu z chemioterapią) a następnie co 3 miesiące. Olaparyb – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 1 miesiąc (nie dotyczy pkt. 6,7,8). Dostarlimab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. Pembrolizumab – badania laboratoryjne krwi wykonuje się co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące.
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. 1.2 Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii durwalumabem 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego 2) potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem:		2.4. Monitorowanie skuteczności

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability high</i>, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego, b) w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite stable</i>; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 3) niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.		10) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy. 11) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 1. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolatorów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO) lub nawrotowy raka endometrium o dowolnym typie histologicznym (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze): c) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową: – w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, – w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, lub d) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub e) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub f) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;		3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
1.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii dostarlimab lub pembrolizumab w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie nawrotowy lub zaawansowany (stadium $\geq$ IIIB wg FIGO) rak endometrium o		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;

- 2) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability-high*, MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
- 3) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
- 4) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu lub dostarlimabem lub pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego

2. Określenie czasu leczenia w programie

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

- 1) stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem trwa do progresji

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) stosowanie dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, może trwać maksymalnie 3 lata. 3) stosowanie dostarlimabu lub pembrolizumabu w monoterapii jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia		
3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na durwalumab lub olaparyb lub dostarlimab lub pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni 3) istotne obniżenie sprawności według skali ECOG; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia. 6) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza; 7) okres ciąży lub karmienia piersią. 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		

10.7 Skale i kwestionariusze

10.7.1 EORTC QLQ-C30

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

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

10.7.2 EuroQol EQ-5D

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

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

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

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

10.7.3 RECIST v1.1

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

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

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

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

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

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

10.7.4 iRECIST

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

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

10.7.5 imRECIST

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

10.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	19
Tabela 2. Histopatologiczny podział raków endometrium (<i>PTGO 2023</i>).....	21
Tabela 3. Molekularna klasyfikacja raków endometrium (<i>PTGO 2023</i>).	25
Tabela 4. Grupy prognostyczne raka endometrium (<i>ESGO/ESTRO/ESP 2021</i>).	26
Tabela 5. Szacunkowa zapadalność i zachorowalność na raka endometrium na świecie w 2022 r. (<i>GLOBOCAN 2024, GLOBOCAN 2024a</i>).....	28
Tabela 6. Szacunkowa umieralność na raka endometrium na świecie w 2022 r. (<i>GLOBOCAN 2024, GLOBOCAN 2024a</i>).	28
Tabela 7. Zapadalność i zachorowalność na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce 2021 r. (<i>KRN 2024</i>).	29
Tabela 8. Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54, wraz z podkodami (<i>AOTMiT AWA 74/2024</i>).....	30
Tabela 9. Absencja chorobowa pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).	32
Tabela 10. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).....	33
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).	34
Tabela 12. Wskazania rejestracyjne immunoterapeutyków dopuszczonych do stosowania w leczeniu raka endometrium z MSI-H/ dMMR.	40
Tabela 13. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	45
Tabela 14. Założenia wnioskowanego programu lekowego.	56
Tabela 15. Oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia CTH + DURV +/- OLA.....	59
Tabela 16. Durwalumab – charakterystyka produktu leczniczego IMFINZI.	62
Tabela 17. Karboplatyna –charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac.	75
Tabela 18. Paklitaksel – charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxelum Accord.....	81
Tabela 19. Olaparyb – charakterystyka produktu leczniczego LYNPARZA.	88
Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (<i>MZ 18/09/2024</i>).	96
Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową karboplatyna + paklitaksel w leczeniu raka endometrium.	102
Tabela 22. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	109
Tabela 23. Kryteria PICOS.....	111
Tabela 24. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2009 r. (<i>PTGO 2023</i>).....	117
Tabela 25. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 1971 r. (<i>PTOK 2013</i>).	117

Tabela 26. Stopnie zaawansowania raka endometrium według FIGO z 2023 r. (<i>Berek 2023</i>).....	118
Tabela 27. Klasyfikacja TNM raka endometrium (<i>NCCN 3.2024</i>).....	119
Tabela 28. Stopnie zaawansowania raka endometrium wg klasyfikacji TNM (<i>NCCN 3.2024</i>).	120
Tabela 29. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	121
Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 18/09/2024).	125
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/09/2024).....	125
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium w ramach refundacji aptecznej (MZ 18/09/2024).....	140
Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148 do MZ 18/09/2024).....	144
Tabela 34. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”	147

Spis Wykresów

Wykres 1. Uproszczony algorytm ProMisE (<i>PTGO 2023, Alexa 2021</i>).....	23
Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce w latach 2000-2020 (<i>KRN 2024</i>).....	29
Wykres 3. Liczba przypadków raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (<i>GLOBOCAN 2022b</i>).....	30
Wykres 4. Liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy w 2020 r. w krajach europejskich (<i>GLOBOCAN 2022b</i>)....	30
Wykres 5. Absencja chorobowa pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).....	32
Wykres 6. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).....	33
Wykres 7. Procentowy udział poszczególnych rodzajów orzeczeń pierwszorazowych dla celów rentownych spowodowanych rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).....	35
Wykres 8. Procentowy udział poszczególnych rodzajów orzeczeń ponownych dla celów rentownych spowodowanych rozpoznaniem ICD-10: C54 (<i>ZUS 2024</i>).....	35

Piśmiennictwo

- Aaronson 2014** Aaronson NK, Mattioli V, Minton O, Weis J, Johansen C, Dalton SO, Verdonck-de Leeuw IM, Stein KD, Alfano CM, Mehnert A, de Boer A, van de Poll-Franse LV. Beyond treatment - Psychosocial and behavioural issues in cancer survivorship research and practice. EJC Suppl. 2014 Jun;12(1):54-64.
- Alexa 2021** Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. Cancers (Basel). 2021 Mar 23;13(6):1478.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT AWA 134/2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.72.2022. Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.
- AOTMiT AWA 74/2024** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: PL B.148 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.32.2024. Data ukończenia: 27.06.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2024/074/AWA/74_AWA_OT.423.1.32.2024_Keytruda_27.06.24_BIP_REOPTR.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- AOTMiT AWA 109/2024** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.42.2024. Data ukończenia: 03.10.2024 r. Dostępne on-line pod adresem: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2024/109/AWA/2024%2010%2003%20OT%20AWA%20Jemperli%20raport%20BIP_REOPTR.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- AOTMiT TLI 12/2022** Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Nr: 12/2022. Data ukończenia: 03.02.2022
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- Banning 2023** Banning K, Fucinari J, Fielder A, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Schwartz AG, Wallbillich JJ, Cote ML. Quality of life in endometrial cancer survivors by grade of disease. Cancer Med. 2023 Jun;12(12):13675-13686.
- Berek 2023** Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Aug;162(2):383-394. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2023 Oct 6;: PMID: 37337978.

- BGCS 2022** Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie E, Drew Y, Durrant L, Forrest J, Fotopoulou C, Gajjar K, Ganesan R, Gupta J, Hughes J, Miles T, Moss E, Nanthakumar M, Newton C, Ryan N, Walther A, Taylor A. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 Mar;270:50-89.
- Biete 2017** Biete A, Holub K. Haemoglobin monitoring in endometrial cancer patients undergoing radiotherapy. Clin Transl Oncol. 2017 Dec;19(12):1518-1523.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72.
- Bruner 2007** Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spirtos NM. Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. Qual Life Res. 2007 Feb;16(1):89-100.
- CADTH 2024** CADTH. Generic Name: durvalumab, carboplatin, paclitaxel. Project Number: PC0366-001. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-olaparib-carboplatin-paclitaxel>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- CADTH 2024a** CADTH. Generic Name: durvalumab, carboplatin, paclitaxel. Project Number: PC0366-000. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-carboplatin-paclitaxel>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Chen 2022** Chen J, Zou Q, Chen X, Liu X, Ding S, Mo Y, Yao S. Quality of life in patients with endometrial carcinoma: A Longitudinal Study. Nurs Open. 2022 May;9(3):1815-1821.
- ChPL Imfinzi 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego IMFINIZ z dnia 26.07.2024 r. - EMEA/H/C/004771/WS2463/0063 (zamieszczony na portalu EMA 13.08.2024 r.). Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1322.htm> lub <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- ChPL Jemperli 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli z dnia 30.07.2024 r. – IAIN/0037. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- ChPL KEYTRUDA 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 08.07.2024 r. - IB/0156. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- ChPL Lynparza 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza z dnia 12.08.2024 r. - EMEA/H/C/003726/WS2463/0066. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer. 2004;43(2):183-194.
- Eisenhauer 2008** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.

- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- EPAR IMFINZI 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report . EMA/346655/2024. Lynparza - EMEA/H/C/003726; Imfinzi - EMEA/H/C/004771. 27 June 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-1049-ws-2463-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- ESGO/ESTRO/ESP 2021** Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021 Jan;31(1):12-39.
- ESMO 2022** Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordano G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Ferrandina 2014** Ferrandina G, Petrillo M, Mantegna G, Fuoco G, Terzano S, Venditti L, Marcellusi A, De Vincenzo R, Scambia G. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: a 2-year prospective, longitudinal study. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):518-25.
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. Cancer factsheets. Corpus uteri. Dostępne on-line pod adresem: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/24-corpus-uteri-factsheet.pdf>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- GLOBOCAN 2022a** GLOBOCAN 2022. Dataviz. Incidence/mortality, Females, in 2022. Corpus uteri. Dostępne on-line pod adresem: <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=24&sexes=2&types=1>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- GLOBOCAN 2022b** GLOBOCAN 2022. Dataviz. Incidence/mortality, Absolute numbers. Females, in 2022. Corpus uteri. Europe. Dostępne on-line pod adresem: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=0&types=1&sort_by=value0&cancers=24&populations=100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_40_428_440_442_470_498_499_528_56_578_616_620_642_643_688_70_703_705_724_752_756_8_804_807_826&nb_items=-1&key=total&populations_h=&cancers_h=24&sexes=2
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.

- Grant 2023** Grant CR, Chiao EJ, Arter ZL, Johnson C, Tran T, Dayyani F, Tewari K, Vilchez V, Carmichael J, Cho M. Endometrial Adenocarcinoma with Discordant Microsatellite Stability Status Treated with First-Line Pembrolizumab: A Case Report and Narrative Review. *Am J Case Rep.* 2023 Jun 29;24:e939448.
- Green 2020** Green AK, Feinberg J, and Vicky Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020* ;40: 238-244
- HAS 2024** HAS. IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) en association - cancer de l'endomètre Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 31 mai 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3519904/fr/imfinzi-durvalumab-et-lynparza-olaparib-en-association-cancer-de-l-endometre
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Hasan 2022** Hasan RZ, Ng BK, Phon SE, Abdul Karim AK, Lim PS, Nur Azurah AG. Quality of Life of Gynaecology Patients and Family Caregivers. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 26;19(11):6450. doi: 10.3390/ijerph19116450.
- Hashmi 2019** Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, Irfan M, Asif H, Khan EY, Abu Bakar SM, Faridi N. Microsatellite Instability in Endometrial Carcinoma by Immunohistochemistry, Association with Clinical and Histopathologic Parameters. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Sep 1;20(9):2601-2606.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hodi 2018** Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, Powles T, Smith D, Hoos A, McKenna C, Beyer U, Rhee I, Fine G, Winslow N, Chen DS, Wolchok JD. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 20;36(9):850-858. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341833.
- Hong 2013** Hong F, Bosco JL, Bush N, Berry DL. Patient self-appraisal of change and minimal clinically important difference on the European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 before and during cancer therapy. *BMC Cancer.* 2013 Mar 28;13:165.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 03.11.2023 r.
- Ionică 2024** Ionică M, Biris M, Gorun F, Nicolae N, Popa ZL, Muresan MC, Forga M, Erdelean D, Erdelean I, Gorun MA, Neagoe OC. Predictive Role of Pre-Operative Anemia in Early Recurrence of Endometrial Cancer: A Single-Center Study in Romania. *J Clin Med.* 2024 Jan 30;13(3):794.
- KE Imfinzi 2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI EUROPEJSKIEJ z dnia 26.7.2024 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2018)6289(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Imfinzi - durvalumab”. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240726163475/dec_163475_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- KRN 2024** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Krajowego Rejestru Nowotworów -Raporty. Dostępne on-line pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>

Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.

- Kurnit 2019** Kurnit KC, Westin SN, Coleman RL. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer*. 2019 Jul 1;125(13):2154-2163.
- Liu 2024** Liu YL, Weigelt B. A tale of two pathways: Review of immune checkpoint inhibitors in DNA mismatch repair-deficient and microsatellite instability-high endometrial cancers. *Cancer*. 2024 May 15;130(10):1733-1746.
- Mahdy 2024** Mahdy H, Casey MJ, Vadakekut ES, Crotzer D. Endometrial Cancer. [Updated 2024 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/> Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Makker 2021** Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 9;7(1):88. doi: 10.1038/s41572-021-00324-8.
- Manning-Geist 2022** Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, Paula ADC, Zhou QC, Ma W, Selenica P, Ceyhan-Birsoy O, Moukarzel LA, Hoang T, Gordhandas S, Rubinstein MM, Friedman CF, Aghajanian C, Abu-Rustum NR, Stadler ZK, Reis-Filho JS, Iasonos A, Zamarin D, Ellenson LH, Lakhman Y, Mandelker DL, Weigelt B. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clin Cancer Res*. 2022 Oct 3;28(19):4302-4311.
- Mirza 2023** Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, Pothuri B, Cibula D, McCourt C, Raspagliesi F, Shahin MS, Gill SE, Monk BJ, Buscema J, Herzog TJ, Copeland LJ, Tian M, He Z, Stevens S, Zografos E, Coleman RL, Powell MA; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
- Mirza 2024** Mirza MR, Ghamande S, Hanker LC, Black D, Raaschou-Jensen N, Gilbert L, Oaknin A, Secord AA, Savarese A, Holloway RW, Kristeleit R, Buscema J, Boere IA, Sharma S, Gennigens C, Ghatage P, Yablonski K, Stevens S, Trukhan H, Powell MA. 38MO Progression-free survival (PFS) in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the overall and mismatch repair proficient (MMR/MSS) populations and in histological and molecular subgroups: Results from part 2 of the RUBY trial, ESMO Open, Volume 9, 103538. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.esmopen.com/article/S2059-7029\(24\)01307-3/fulltext](https://www.esmopen.com/article/S2059-7029(24)01307-3/fulltext) Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Morgan 2022** Morgan SP, Lengacher CA, Rodriguez CS. Caregiver burden in caregivers of patients with advanced stage cancer: A concept analysis. *Eur J Oncol Nurs* 2022;60:102152.
- Morice 2016** Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
- MZ 18/09./2024** Obwieszczenie z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NCCN 3.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 3.2024 — September 20, 2024
- NCI 2020** National Cancer Institute. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)—Patient Version. Updated: November 13, 2020. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- NICE 2024** NICE. Durvalumab with platinum-based chemotherapy, then with or without olaparib, for treating newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer ID6317. In development [GID-TA11340]. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11340/documents>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Oaknin 2022** Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouelian V, Boni V, Duska L, Ghamande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath C III, Guo W, Im E, Zildjian S, Han X, Duan T, Veneris J, Pothuri B. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.
- O'Malley 2022** O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileskin L, Amonkar M, Yao L, Jin F, Norwood K, Maio M. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol*. 2022 Aug;166(2):245-253.
- Passarello 2019** Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):157-165. doi: 10.1016/j.soncn.2019.02.002.
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4.
- Pickard 2010** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Jan 13;8:4. doi: 10.1186/1477-7525-8-4. Erratum for: *Health Qual Life Outcomes*. 5:70. PMID: PMC2821368.
- Powell 2024** Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Gropp-Meier M, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Segev Y, Gill SE, Gennigens C, Sebastianelli A, Shahin MS, Pothuri B, Monk BJ, Buscema J, Coleman RL, Slomovitz BM, Ring KL, Herzog TJ, Balas MM, Grimshaw M, Stevens S, Lai DW, McCourt C, Mirza MR. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol*. 2024 Aug;35(8):728-738. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.546.
- PTGO 2023** Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidziński M, Sawicki W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023). *J. Clin. Med*. 2023; 12: 1480
- PTOK 2013** Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Brębowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostępne on-line pod

- adrese: http://onkologia.zalecena.med.pl/pdf/zalecena_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Rhoades 2019** Rhoades J, Vetter MH, Fisher JL, Cohn DE, Salani R, Felix AS. The association between histological subtype of a first primary endometrial cancer and second cancer risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Feb;29(2):290-298. doi: 10.1136/ijgc-2018-000014.
- Salehi 2018** Salehi S, Brandberg Y, Åvall-Lundqvist E, Suzuki C, Johansson H, Legerstam B, Falconer H. Long-term quality of life after comprehensive surgical staging of high-risk endometrial cancer - results from the RASHEC trial. *Acta Oncol*. 2018 Dec;57(12):1671-1676.
- Salmon 2024** Salmon A, Lebeau A, Streel S, Dheur A, Schoenen S, Goffin F, Gonne E, Kridelka F, Kakkos A, Gennigens C. Locally advanced and metastatic endometrial cancer: Current and emerging therapies. *Cancer Treat Rev*. 2024 Sep;129:102790.
- SEOM/GEICO 2022** Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022 Apr;24(4):625-634.
- Seymour 2017** Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
- SITC 2023** Disis ML, Adams SF, Bajpai J, Butler MO, Curiel T, Doherty L, Emens LA, Friedman CF, Gatti-Mays M, Geller MA, Jazaeri A, John VS, Kurnit KC, Liao JB, Mahdi H, Mills A, Zsiros E, Odunsi K. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. *J Immunother Cancer*. 2023 Jun;11(6):e006624. doi: 10.1136/jitc-2022-006624. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2023 Jun;11(6):1.
- SITC 2024** Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. Updated Content (last reviewed 5/25/24). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines/gynecologic-cancer-guideline>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Toboni 2023** Toboni MD, Wu S, Farrell A, Xiu J, Ribeiro JR, Oberley MJ, Arend R, Erickson BK, Herzog TJ, Thaker PH, Powell MA. Differential outcomes and immune checkpoint inhibitor response among endometrial cancer patients with MLH1 hypermethylation versus MLH1 "Lynch-like" mismatch repair gene mutation. *Gynecol Oncol*. 2023 Oct;177:132-141.
- Tuninetti 2023** Tuninetti V, Pace L, Ghisoni E, Quarà V, Arezzo F, Palicelli A, Mandato VD, Geuna E, Cormio G, Biglia N, Borsotti L, Gallo S, Ferrero A, Jacomuzzi E, Fuso L, Pezua Sanjinez JOS, Puppo A, Caglio A, Rognone C, Turinetti M, Scotto G, Di Maio M, Valabrega G. Retrospective Analysis of the Correlation of MSI-h/dMMR Status and Response to Therapy for Endometrial Cancer: RAME Study, a Multicenter Experience. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 15;15(14):3639.
- Westin 2024** Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J, Sundborg M, Shai A, de la Garza J, Nishio S, Gold MA, Wang K, McIntyre K, Tillmanns TD, Blank SV, Liu JH, McCollum M, Contreras Mejia F, Nishikawa T, Pennington K, Novak Z, De Melo AC, Sehouli J, Klasa-Mazurkiewicz D, Papadimitriou C, Gil-Martin M, Brasiuniene B, Donnelly C, Del Rosario PM, Liu X, Van Nieuwenhuysen E; DUO-E Investigators. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jan

20;42(3):283-299. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: J Clin Oncol. 2024 Aug 9;JCO2401660. doi: 10.1200/JCO-24-01660.

- Wilczyński 2023** Wilczyński M, Malinowski A. Diagnostyka przy podejrzeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. Ginekologia po Dyplomie. 2023; 6. Dostępne on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/39693,diagnostyka-przy-podejrzeniu-raka-blony-sluzowej-trzonu-macicy>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Zuo 2020** Zuo Y, Luo BR, Peng WT, Liu XR, He YL, Zhang JJ. Informal caregiver burden and influencing factors in gynaecological oncology patients hospitalized for chemotherapy: a cross-sectional study. J Int Med Res. 2020 Nov;48(11):300060520974927. doi: 10.1177/0300060520974927.
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.