

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W SKOJARZENIU Z KARBOPLATYNĄ I PAKLITAKSELEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM Z PMMR/MSS

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 18.07.2025 (v1.0)

W dniu 15.12.2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTOW.423.2.1.2025.10.JSa.PP dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0).

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Koordynowanie i nadzorowanie prac, definiowanie problemu decyzyjnego

[REDACTED]

Problem zdrowotny, aktualna praktyka kliniczna, finansowanie, rekomendacje finansowe, analiza wytycznych praktyki klinicznej, charakterystyka produktów leczniczych

[REDACTED]

Aktualizacja w zakresie analizy wytycznych praktyki klinicznej, rekomendacji finansowych, aktualnej praktyki i warunków finansowania

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

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

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

1. WSTĘP	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	13
2.2. Epidemiologia	16
2.3. Czynniki ryzyka.....	21
2.4. Obraz kliniczny	22
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania.....	22
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	27
2.7. Leczenie	29
2.7.1. Ogólne zasady postępowania u pacjentek z rakiem endometrium	29
2.7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w guzach litych	32
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	35
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	41
4.1. Status finansowania	41
4.2. Rekomendacje finansowe	43
5. PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE.....	47
6. DEFINICJA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	49
6.1. Populacja docelowa.....	49
6.2. Interwencja	49
6.3. Komparatory	50
6.4. Punkty końcowe	51
6.5. Metodyka	52
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I TECHNOLOGII OPCJONALNYCH	53
7.1. Dostarlimab (Jemperli)	53
7.2. CTH	58
7.2.1. Paklitaksel (Paclitaxel Kabi®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxelum Accord®)	58
7.2.2. Karboplatyna (Carboplatin Accord®, Carboplatin-Ebewe®, Carbomedac®)	61
7.3. Pembrolizumab (Keytruda).....	65
7.4. Durwalumab (Imfinzi).....	79
7.5. Olaparyb (Lynparza).....	95
8. BIBLIOGRAFIA	105

9. SPIS ELEMENTÓW.....	110
ANEKS A. LEKI FINANSOWANE W LECZENIU RAKA TRZONU MACICY	111

Indeks skrótów

ADCC	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał <i>Antibody dependent cel-mediated cytotoxicity</i>
AE	Zdarzenia niepożądane <i>Adverse events</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BER	Naprawa nici poprzez wycięcie zasad <i>Base excision repair</i>
BGCS	Brytyjskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej <i>British Gynaecological Cancer Society</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała <i>Body mass index</i>
CAR	Karboplatyna <i>Carboplatin</i>
CDA	Kanadyjska Agencja HTA <i>Canada's Drugs Agency</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie <i>Complete response</i>
CTH	Chemioterapia <i>Chemotherapy</i>
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów <i>Deficient mismatch repair</i>
DCR	Wskaźnik kontroli choroby <i>Disease control rate</i>
DOR	Czas trwania odpowiedzi <i>Duration of response</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ESGO	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej <i>European Society of Gynaecological Oncology</i>

ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne ESMO <i>European Society for Medical Oncology</i>
ESP	Europejskie Towarzystwo Patologii <i>European Society of Pathology</i>
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radiologii Onkologicznej <i>European Society Radiation Oncology</i>
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów <i>fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
GEICO	Hiszpańska Grupa ds. Badań nad Rakiem Jajnika <i>Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer</i>
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HRR	Naprawa metodą rekombinacji homologicznej <i>Homologous recombination repair</i>
HRQoL	Zależna od zdrowia jakość życia <i>Health related quality of life</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
irRC	Kryteria odpowiedzi związane z odpornością <i>Immune-related Response Criteria</i>
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
i.v.	Dożylna droga podania leku <i>Intravenous</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVSI	Inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej <i>Lymphovascular space invasion</i>
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów <i>Mismatch repair</i>
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite instability</i>
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite instability-high</i>
MSS	Stabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite stable</i>

NCCN	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologiczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne NCI dotyczące zdarzeń niepożądanych <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHA	Nowe leki hormonalne <i>New hormonal agents</i>
NHEJ	Szlak łączenia niehomologicznych końców <i>Non-homologous end joining</i>
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSMP	Nowotwór niesklasyfikowany molekularnie <i>No Specific Molecular Profile</i>
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie <i>Objective Response Rate</i>
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
PAC	Paklitaksel <i>Paclitaxel</i>
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy <i>Poly-ADP-ribose polymerase</i>
PBAC	Australijska Agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby <i>Progressive Disease</i>
PD-1	Białko receptorowe programowanej śmierci typu 1 <i>Programmed cell death 1</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>Progression-free survival</i>
pMMR	Brak zaburzeń w systemie genów naprawczych <i>Proficient mismatch repair</i>
PORT	Radioterapia pooperacyjna <i>Post-operative radiotherapy</i>
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie <i>Partial Response</i>

PROs	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta <i>Patient-reported outcomes</i>
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SD	Stabilizacja choroby <i>Stable Disease</i>
SEOM	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologiczne <i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	Szkocka Agencja HTA <i>Scottish Medicine Consortium</i>
SOC	Klasyfikacja układów i narządów <i>System Organ Class</i>
TCGA	Międzynarodowy projekt w dziedzinie genetyki nowotworów <i>The Cancer Genome Atlas Program</i>
USG	Ultrasonografia <i>Ultrasonography</i>
WHO	Światowa organizacja zdrowia <i>World Health Organization</i>

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest zaplanowanie analiz przeprowadzanych w ramach oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Jemperi® (dostarlimab) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR, ang. *carboplatin*) i paklitakselem (PAC, ang. *paclitaxel*) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR, ang. *proficient mismatch repair*), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS, ang. *Microsatellite stable*), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii (CTH, ang. *chemotherapy*). Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego.

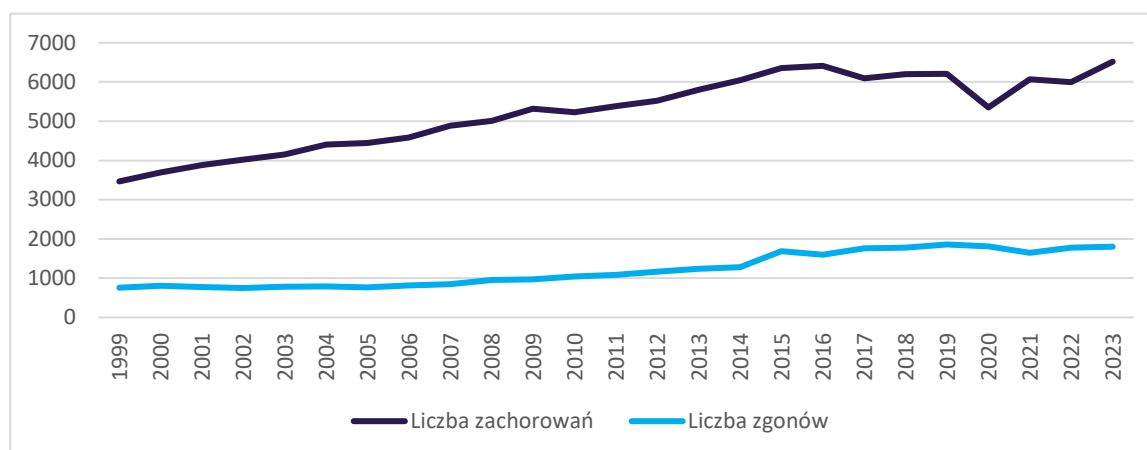
W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

1.2. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów

	Rak endometrium to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego. Najbardziej charakterystycznym objawem są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych. Inne dolegliwości mogą obejmować upławy, bóle podbrzusza, osłabienie, spadek masy ciała oraz uczucie pełności w miednicy związane z powiększeniem macicy i rozrostem guza.
	Większość przypadków raka endometrium rozpoznaje się na wczesnym etapie, gdy nowotwór jest ograniczony do macicy, co umożliwia skuteczne leczenie i bardzo dobre rokowanie. W stadium zaawansowanym (III/IV), gdy dochodzi do przerzutów w obrębie miednicy lub do odległych narządów, sytuacja kliniczna pacjentek staje się bardziej złożona, a potrzeba zastosowania nowoczesnych, ukierunkowanych terapii systemowych ma kluczowe znaczenie dla poprawy wyników leczenia.
	W ostatnim czasie sytuacja pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem endometrium (stadium III lub IV) uległa poprawie dzięki rozszerzeniu dostępu do nowoczesnych terapii w ramach programu lekowego. Refundacja obejmuje obecnie zarówno populację z obecnością mutacji dMMR/MSI-H, jak i – od niedawna – populację pMMR/MSS. Pomimo tego ważnego kroku naprzód, wachlarz refundowanych opcji terapeutycznych nadal pozostaje ograniczony i nie w pełni odzwierciedla aktualne wytyczne kliniczne oraz praktykę międzynarodową.
	Od 1 października 2025 r. pacjentki z populacji pMMR/MSS uzyskały dostęp do terapii z zastosowaniem pembrolizumabu, durwalumabu z olaparybem w skojarzeniu z chemioterapią. Refundacja nadal nie obejmuje jednak dostarlimabu – lek ten, w schemacie z chemioterapią, dostępny jest wyłącznie dla podgrupy pacjentek z dMMR/MSI-H. Powoduje to istotną lukę w dostępie do nowoczesnych terapii w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami.
	Rozszerzenie kryteriów refundacji dostarlimabu tak, aby obejmowały wszystkie pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem endometrium (stadium III lub IV), niezależnie od statusu MMR/MSI, pozwoliłoby zlikwidować obecne ograniczenia w dostępie do leczenia. Dzięki temu lekarze mogliby dobierać terapię w sposób optymalny klinicznie, zindywidualizowany i zgodny z potrzebami konkretnej pacjentki. Taka decyzja byłaby spójna z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz mogłaby wspierać bardziej racjonalne wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia i poprawę wyników terapeutycznych w tej populacji chorych.

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem narządu rodowego u kobiet oraz siódmą co do częstości przyczyną zgonów w Europie Zachodniej [1]. Aktualnie w Polsce diagnozuje się co roku 5000-6500 nowych przypadków złośliwych nowotworów trzonu macicy – jest to około dwukrotny wzrost w okresie ponad 20 lat (Rysunek 1). Niepokojąco rośnie także śmiertelność związana z tym nowotworem, która według ekspertów związana może być między innymi z brakiem, nieoptymalnym lub nieadekwatnym leczeniem uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym, nieprawidłowej diagnostyki, oraz niepełny dostęp do najnowszych opcji immunoterapii [1–3].

Rysunek 1.**Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka endometrium w Polsce w latach 1999–2023 – dane KRN [4]**

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Większość nowotworów złośliwych endometrium diagnozuje się we wczesnych stadiach, dzięki temu mogą być skutecznie leczone i charakteryzują się ogólnie dobrym rokowaniem. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentek, u których zdiagnozowano chorobę zlokalizowaną, wynosi 95%. Odmienna sytuacja dotyczy jednak pacjentek z nowotworem w stadium zaawansowanym lub z nawrotem choroby. W tej grupie, jeszcze do niedawna – w związku z brakiem adekwatnych opcji terapeutycznych – 5-letni wskaźnik przeżycia nie przekraczał 20% (dane do 2021 r.) [5].

Taka diagnoza stanowi bardzo duże obciążenie, zarówno fizyczne w związku z koniecznością poddawania się intensywnej terapii systemowej związanej z wysoką toksycznością, jak i psychiczne. Pacjentki często tracą poczucie niezależności i samodzielności – są zmuszone do rezygnacji z pracy zawodowej, dotychczasowych aktywności oraz prowadzenia samodzielnego życia. W wielu przypadkach wymagają codziennego wsparcia ze strony bliskich lub opiekunów. Problem ten nabiera szczególnego znaczenia w świetle faktu, że choć większość diagnoz stawiana jest u kobiet w średnim wieku (około 60. roku życia), istotną część pacjentek stanowią również kobiety młodsze, w tym także poniżej 40. roku życia [6]. Dodatkowym czynnikiem nasilającym obciążenie psychiczne jest ograniczona dostępność skutecznych opcji terapeutycznych, które mogłyby realnie wydłużyć życie. Taki stan rzeczy potęguje poczucie wykluczenia i pozostawienia bez adekwatnej opieki ze strony systemu ochrony zdrowia [7, 8].

Nadzieję na poprawę rokowań u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium przyniosło pojawienie się skutecznych opcji immunoterapii, które – w przeciwieństwie do chemioterapii stanowiącej dotychczasowy standard leczenia – pozwalają osiągnąć istotnie lepsze wyniki w zakresie przeżycia całkowitego. Jednym z leków tej grupy jest **dostarlimab**, humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, ang. *Programmed Cell Death 1*).

Do niedawna terapia dostarlimabem na rynku europejskim była dostępna wyłącznie dla pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR, ang. *deficient mismatch*

repair) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*). Lek stosowano zarówno w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z CAR/PAC, jak i w monoterapii u pacjentek z chorobą platynoporną (II linia). W grudniu 2024 roku wskazanie rejestracyjne do stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z CAR/PAC w pierwszej linii leczenia zostało rozszerzone na całą populację pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, niezależnie od statusu MMR/MSI [9]. Terapia ta stanowi więc nową opcję leczenia dla pacjentek z rakiem endometrium o fenotypie pMMR (ang. *proficient mismatch repair*) / MSS (ang. *microsatellite stable*), które wcześniej miały dostęp jedynie do chemioterapii, charakteryzującej się ograniczoną skutecznością [9, 10].

W ostatnim czasie także w Polsce poczyniono istotne postępy w zakresie zaspokajania potrzeb medycznych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium kwalifikujących się do systemowej terapii pierwszej linii. Od 1 kwietnia 2025 r. refundacją została objęta terapia dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (CAR/PAC) w populacji pacjentek z dMMR/MSI-H. Z kolei od 1 października 2025 r. w I linii leczenia dostępne są pembrolizumab oraz durwalumab i olaparyb (także podawane z CAR/PAC), refundowane niezależnie od statusu MMR.

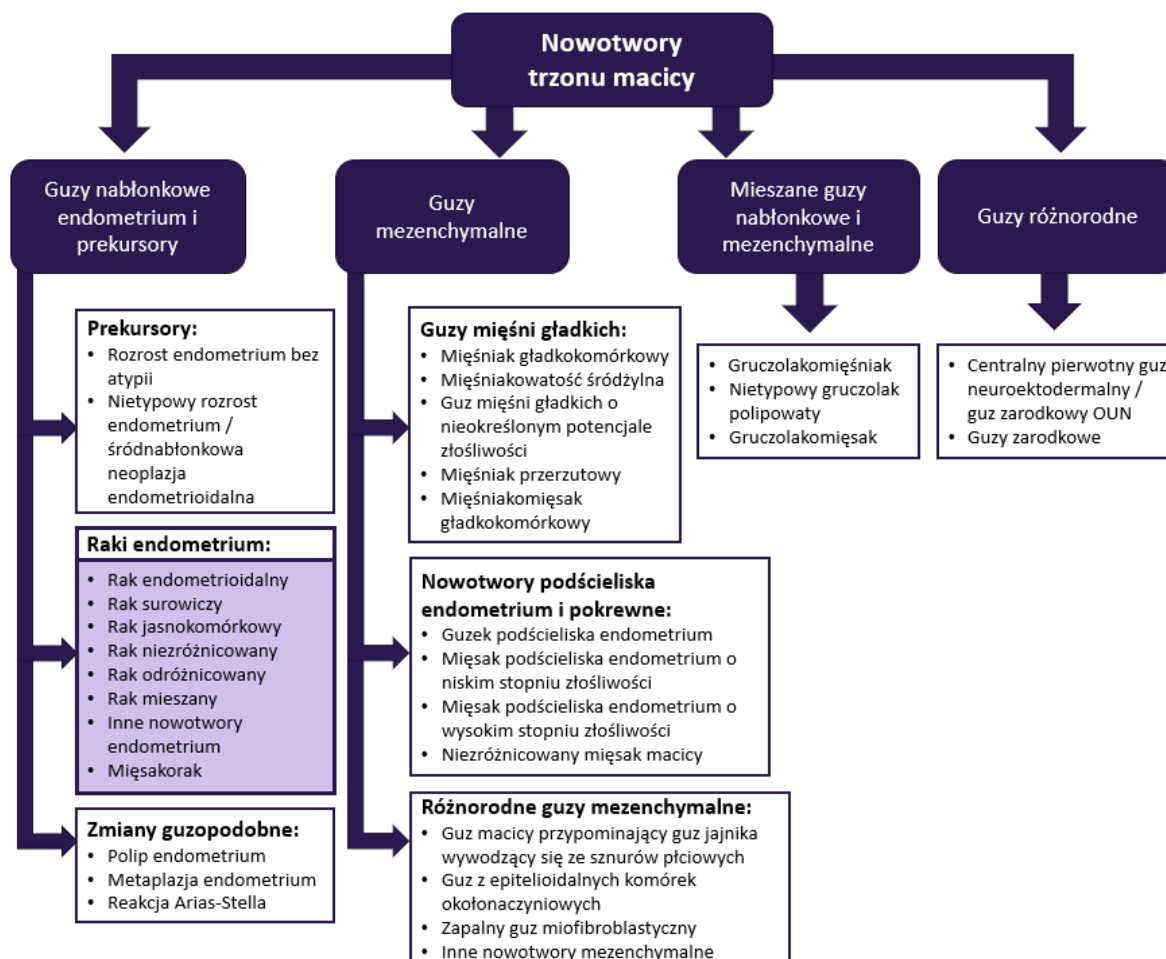
Oznacza to, że obecnie zarówno pacjentki z dMMR/MSI-H, jak i z pMMR/MSS mają dostęp do refundowanej immunoterapii. W przypadku chorych z pMMR/MSS wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych pozostaje jednak ograniczony, co w praktyce skutkuje utrzymywaniem się nierówności w dostępie do nowoczesnych świadczeń między obiema grupami pacjentek, mimo porównywalnych potrzeb klinicznych. **W celu zapewnienia polskim pacjentkom i ich lekarzom pełnego dostępu do nowoczesnych, skutecznych i rekomendowanych terapii zgodnych z aktualnymi standardami klinicznymi, zasadne jest rozszerzenie refundacji dostarlimabu (w schemacie z CAR/PAC) na pełną populację pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w tym z pMMR/MSS.**

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Nowotwory trzonu macicy to heterogenna grupa chorób, w której wyróżnia się nowotwory o zróżnicowanym stopniu złośliwości, przebiegu klinicznym, rokowaniu i odmiennym postępowaniu terapeutycznym. Większość pierwotnych nowotworów złośliwych trzonu macicy rozwija się z komórek nabłonkowych (rak endometrium), pozostałe, o charakterze nienabłonkowym (m.in. mięsaki) to guzy z komórek zarodkowych lub komórek podścieliska¹ (Rysunek 2) [11].

Rysunek 2.
Klasyfikacja WHO nowotworów trzonu macicy [11]



Kolorem jasnofioletowym oznaczono typy histologiczne będące przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu.; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia(ang. *World Health Organization*)

¹Nowotwory nienabłonkowe nie stanowią przedmiotu rozważań w niniejszym opracowaniu.

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

- typ I – gruczolakorak endometrioidalny,
- typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny [12].

Typ I jest to rak estrogenozależny, charakteryzuje go wysokie zróżnicowanie, korzystne rokowanie i wrażliwość na leczenie hormonalne. Chorują na niego głównie kobiety w okresie okołomenopauzalnym, mające nadwagę i objawy hiperestrogenizmu, jako że etiopatogeneza tego nowotworu jest związana z nadmiernym działaniem estrogenów. Do tego typu zalicza się większość diagnozowanych nowotworów (około 80–90%). Typ II zazwyczaj jest związany z atrofią endometrium, brakiem wyżej wymienionych zaburzeń i gorszym rokowaniem. Dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia [12–16].

Postęp nauk medycznych i diagnostyki umożliwił wprowadzenie poszerzonej klasyfikacji raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym. Obecnie, w heterogenicznej grupie nowotworów endometrium, wyróżnia się 4 podtypy (Tabela 1) [11].

Tabela 1.
Klasyfikacja raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym zaproponowana przez ekspertów TCGA [11, 17]

Kategoria TCGA ^a	Klasyfikacja molekularna	Cechy kliniczne	Rokowanie
Ultramutacja POLE	POLEmut (około 7–9% przypadków raka endometrium)	Występuje u młodszych, często szczuplejszych kobiet	Bardzo korzystne (5-letnie przeżycie >96%)
Hipermutacja MSI	dMMR (około 25% przypadków raka endometrium)	Powiązane z zespołem Lyncha	Pośrednie
Niska liczba kopii	p53wt/NSMP (około 45–50% przypadków raka endometrium)	Często występuje u młodszych kobiet z wyższym BMI lub egzogennym estrogenem	Pośrednio korzystne
Wysoka liczba kopii	p53abn (około 13–18% przypadków raka endometrium)	Występuje u starszych, szczuplejszych kobiet; zwykle zaawansowane stadium	Niekorzystne (5-letnie przeżycie około 50%)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); NSMP (ang. *no specific molecular profile*) – brak określonego profilu molekularnego; TCGA (ang. *The Cancer Genome Atlas Program*) – międzynarodowy projekt w dziedzinie genetyki nowotworów;

a) Kolejność według częstości występowania.

Nowotwory endometrium najczęściej rozwijają się z atypowych hiperplazji endometrium/endometrioidalnej neoplazji śródnabłonkowej i mogą być związane z każdym z czterech podtypów molekularnych opisanych powyżej. Rak surowiczy endometrium i mięsakorak wywodzą się natomiast głównie z surowiczego wewnątrz nabłonkowego raka endometrium [11].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak endometrium przypisany jest do kodu C54, a w klasyfikacji ICD-11 ma kod 2C76 (Tabela 2) [18, 19]. Polska wersja zaktualizowanej przez Międzynarodową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) klasyfikacji ICD-10 jest wciąż w przygotowaniu.

Realizacja projektu zaplanowana była na rok 2023, natomiast całkowite przejście na ICD-11 przewidywane jest do końca 2026 roku [20].

Tabela 2.
Klasyfikacja nowotworów złośliwych trzonu macicy zgodnie z ICD-10 oraz ICD-11 [18, 19]

Kod	Jednostka chorobowa
ICD-10	
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 ^a
C54.9	Trzon macicy, bliżej nieokreślony
ICD-11	
2C76	Nowotwór złośliwy trzonu macicy
2C76.0	Gruczolakorak endometrioidalny endometrium
2C76.1	Gruczolakorak surowiczy endometrium
2C76.2	Gruczolakorak jasnokomórkowy endometrium
2C76.3	Gruczolakorak surowiczy endometrium
2C76.4	Gruczolakorak mieszany endometrium
2C76.Y	Inne określone nowotwory złośliwe trzonu macicy
2C76.Z	Nieokreślone nowotwory złośliwe trzonu macicy

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

Status MMR

Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR) 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 wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) [17]. Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H) opisuje stan zwiększonej niestabilności genetycznej, w którym obserwuje się zmienność długości mikrosatelit oraz podwyższoną częstość mutacji w ich obrębie [21].

Fenotyp dMMR/MSI-H rozpoznaje się u ok. 25% pacjentek z pierwotnym rakiem endometrium. Występujący w pozostałej grupie fenotyp pMMR/MSS charakteryzuje się prawidłową funkcją systemu naprawy niesparowanych zasad DNA (MMR), co skutkuje stabilnym profilem mikrosatelitarnym komórek nowotworowych [17].

2.2. Epidemiologia

Rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym na świecie, plasując się na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet ogółem [22]. W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2023 r. rak endometrium jest na czwartym miejscu pod względem częstości występowania wśród kobiet, za nowotworem piersi, skóry i płuc, i co roku odpowiada za około 1700-1800 zgonów wśród Polek [4].

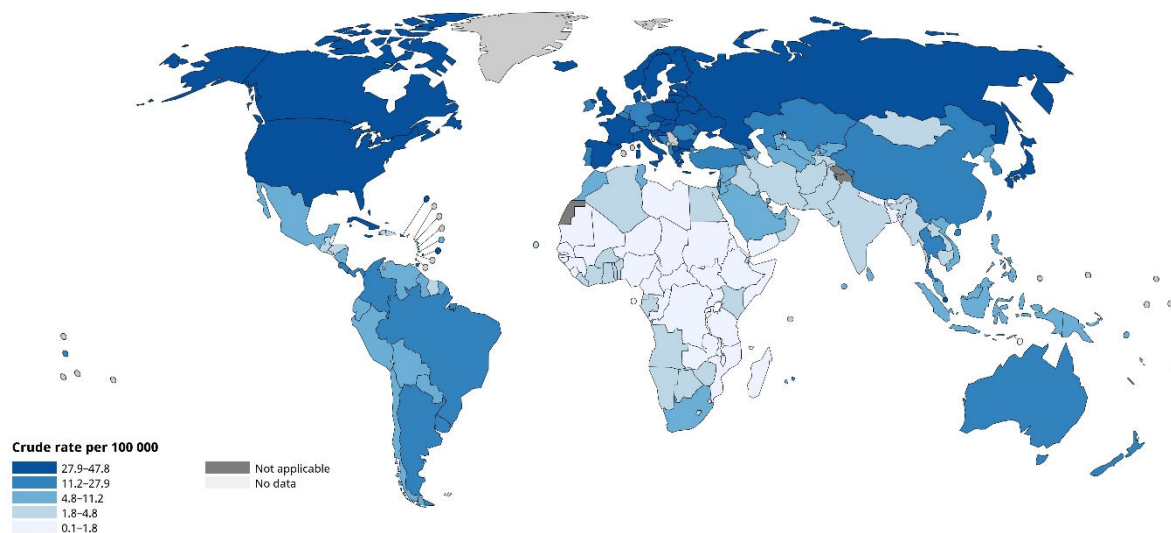
ŚWIAT I EUROPA

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN 2022 (v. 1.1), projektu Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem będącej częścią WHO, liczba nowych przypadków raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w roku 2022 na świecie wyniosła 420 368 przypadków, co odpowiada zapadalności na poziomie 10,7 na 100 tys. kobiet (współczynnik surowy, ang. *crude rate*), przy czym najwyższe wartości współczynnik ten osiąga w krajach europejskich oraz w Ameryce Północnej (Rysunek 3). Liczbę zgonów oszacowano na poziomie kolejno 97 723 osób (współczynnik śmiertelności = 2,5 na 100 tys.). Według szacunków GLOBOCAN na świecie w 2022 r. żyło ok. 351 tys. kobiet z rakiem trzonu macicy [23].

Jednocześnie szacuje się, że wzrostowy trend zapadalności na raka trzonu macicy obserwowany w ostatnich latach będzie się utrzymywał, a liczba nowych przypadków na świecie w roku 2044 może przekroczyć nawet 600 tysięcy [6].

Rysunek 3.**Zapadalność na nowotwór trzonu macicy na świecie (współczynniki surowe, *crude rate*); estymacja GLOBOCAN 2022 [23]**

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



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

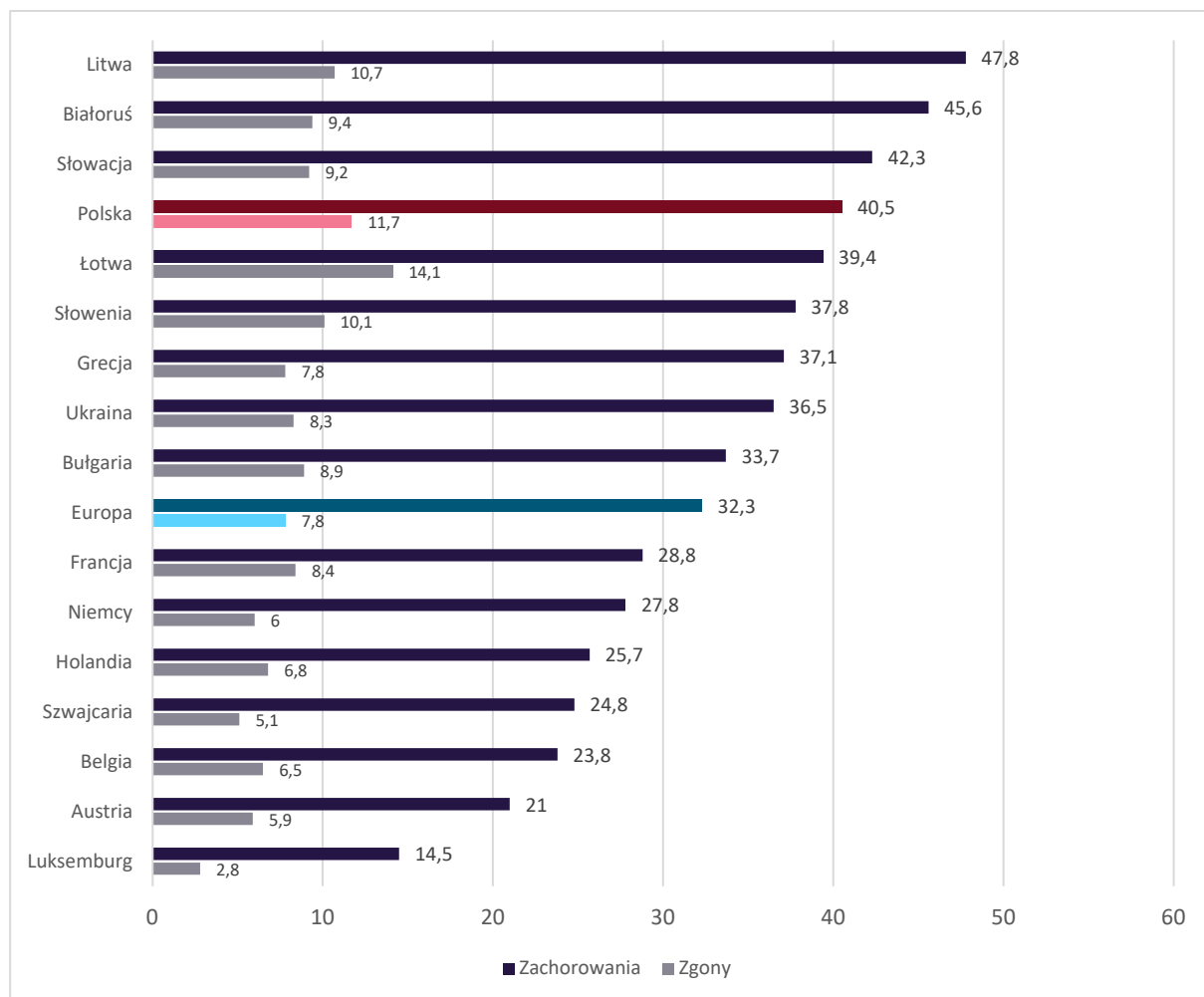
Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024



W 2022 r. surowy wskaźnik zachorowalności na raka trzonu macicy w Europie wyniósł 32,3 na 100 tys. osób, a wskaźnik śmiertelności 7,8 na 100 tysięcy osób (Wykres 1). Według raportu GLOBOCAN Polska zajmuje w Europie 5. miejsce pod względem zapadalności oraz 2. miejsce (za Łotwą) pod względem śmiertelności związanej z tym nowotworem [23]. Należy jednocześnie zaznaczyć, że powyższe estymacje dla Polski nie pokrywają się z danymi rejestrowanymi i raportowanymi przez KRN, zgodnie z którymi zapadalność plasuje się na poziomie 30,67 na 100 tys. osób, natomiast śmiertelność wynosi 8,98 na 100 tys. osób (współczynnik surowy, dane za 2022 r.), a więc wskaźniki te osiągają niższe wartości niż estymowane przez GLOBOCAN [4].

Wykres 1.

Zapadalność na raka trzonu macicy oraz śmiertelność w roku 2022 dla wybranych krajów Europy (współczynnik surowy; estymacja GLOBOCAN 2022) [23]

**POLSKA**

Głównym źródłem aktualnych danych na temat zapadalności i umieralności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), według którego w Polsce, w 2023 roku zdiagnozowano 6519 nowych przypadków nowotworów złośliwych trzonu macicy, zaś liczba zgonów wyniosła 1803 (Wykres 2) [4]. Liczba chorych żyjących z rakiem endometrium w Polsce wzrosła w okresie ostatnich 20 lat blisko dwukrotnie. W roku 1999 liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C54 wynosiła 28 795, a w roku 2019 była prawie 2-krotnie wyższa (55 498 pacjentki) [24].

Zgodnie z ogólnoeuropejskim i ogólnoświatowym trendem, w ostatnich 20 latach w Polsce obserwowano rosnący trend zachorowalności na raka trzonu macicy, przy czym od roku 2014 nastąpiła stabilizacja liczby nowych przypadków na poziomie ok. 6 tys. rocznie [4]. Z kolei oszacowania *European Cancer Information System* (ECIS) wskazują, że w najbliższych latach należy spodziewać się dalszego wzrostu liczby nowo diagnozowanych przypadków raka trzonu macicy – o 13,4% do roku 2040 w porównaniu z rokiem 2022 [25].

Zdaniem ekspertów, wzrost zachorowalności może być związany ze starzeniem się populacji, a także rozwojem chorób cywilizacyjnych, takich jak cukrzyca, otyłość i nadciśnienie, które są czynnikami ryzyka raka trzonu macicy. Niepokojącym jest jednak fakt, iż jednocześnie obserwuje się zwiększający się odsetek zgonów pacjentek chorujących na ten nowotwór, przeciwnie do większości innych krajów, gdzie obserwowany jest spadek albo stabilizacja współczynników umieralności [2, 26, 27].

Szczegółowe dane KRN na temat liczby nowych zachorowań i zgonów na raka endometrium (ICD-10: C54) w latach 1999-2022 przedstawiono poniżej (Wykres 2, Tabela 3, Tabela 4).

Wykres 2.

Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2023 – dane KRN [4]

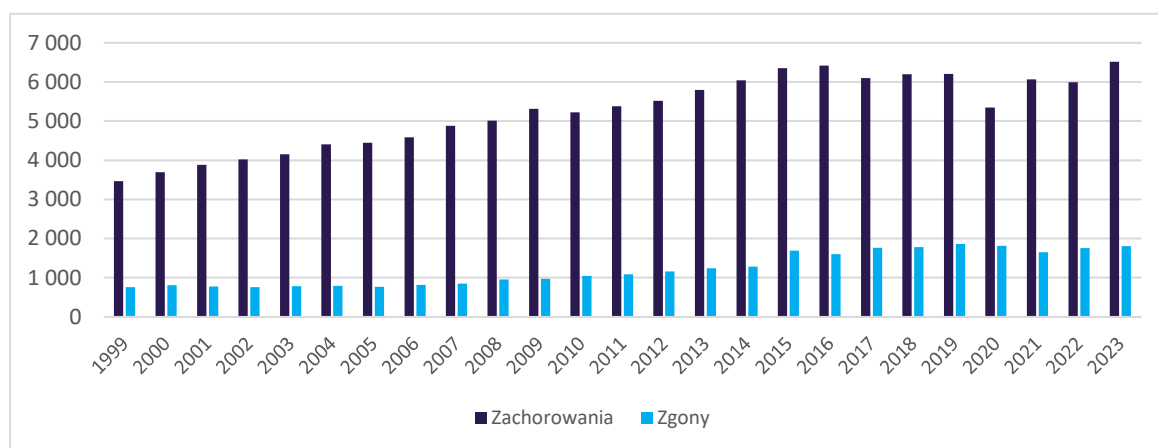


Tabela 3.

Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2023 – dane KRN [4]

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany (świat)	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
1999	3 467	12,09	17,45	2,06
2000	3 694	12,80	18,74	2,17
2001	3 883	13,28	19,69	2,26
2002	4 021	13,40	20,40	2,31
2003	4 151	13,70	21,07	2,35
2004	4 405	14,06	22,36	2,49
2005	4 447	14,10	22,57	2,45
2006	4 586	14,34	23,28	2,51
2007	4 885	15,05	24,80	2,62
2008	5 008	14,97	25,41	2,70
2009	5 318	15,79	26,95	2,83
2010	5 228	15,14	26,31	2,70
2011	5 382	15,26	27,08	2,80
2012	5 518	15,38	27,75	2,85

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany (świat)	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
2013	5 798	15,86	29,18	2,97
2014	6 045	16,31	30,44	3,05
2015	6 356	16,93	32,02	3,17
2016	6 415	16,84	32,34	3,22
2017	6 097	15,95	30,74	2,97
2018	6 198	15,89	31,26	3,03
2019	6 204	15,71	31,31	3,01
2020	5 349	13,28	27,01	2,57
2021	6 069	15,41	30,92	2,91
2022	5 995	15,11	30,67	2,85
2023	6519	16,11	33,46	3,14

Tabela 4.
Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2023 – dane KRN [4]

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

Rok	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany (świat)	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
2019	1 859	3,41	9,38	1,15
2020	1 811	3,25	9,15	1,11
2021	1 647	2,97	8,39	1,00
2022	1 755	3,09	8,98	1,08
2023	1803	3,21	9,25	1,08

LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej została oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej integralną część analiz HTA [28].

2.3. Czynniki ryzyka

Do czynników klinicznych podwyższonego ryzyka zachorowania należą otyłość, nadciśnienie tętnicze czy występowanie cukrzycy (Tabela 5). Uważa się, że czynniki hormonalne odpowiedzialne za nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwnego działania progestagenów, takie jak m.in. wczesne rozpoczęcie miesiączkowania czy współwystępowanie nowotworów produkujących estrogeny predysponują do wystąpienia raka trzonu macicy [13, 29]. Z kolei doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi jest jednym z czynników zmniejszającym ryzyko zachorowania [13].

Dziedziczne występowanie raka endometrium (głównie typu I) dotyczy kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością), w którym ryzyko wynosi od 30-40% do 60% w ciągu całego życia [13, 29].

Tabela 5.
Czynniki predysponujące i zmniejszające ryzyko rozwoju raka endometrium [13, 29]

Czynniki predysponujące	Czynniki zmniejszające ryzyko
Czynniki hormonalne • Niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników); • Nierództwo lub urodzenie tylko jednego dziecka; • Nowotwory produkujące estrogeny; • Wczesne rozpoczęcie miesiączkowania; • Długi okres miesiączkowania; • Późna menopauza; • Leczenie tamoksyfenem.	• Krótszy okres rozrodczy; • Wielodzielnosc; • Aktywnosc fizyczna; • Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-skladnikowymi.

Czynniki predysponujące	Czynniki zmniejszające ryzyko
Czynniki kliniczne	
• Wysoki wskaźnik BMI (nadwaga lub otyłość); • Nadciśnienie tętnicze; • Cukrzyca.	
Czynniki genetyczne	
• Zespół Lyncha; • Inne choroby genetyczne.	

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

2.4. Obraz kliniczny

Najbardziej typowym objawem raka endometrium są krwawienia z dróg rodnych kobiety już po przebytej menopauzie lub między miesiączkami. Występuje ono w 75-90% przypadków. Ponadto mogą pojawić się upławy z pochwy, bóle podbrzusza, spadek wagi i osłabienie [14, 30]. Objawem charakterystycznym dla zaawansowanego stadium rozwoju choroby jest również uczucie pełności w miednicy, które jest wynikiem powiększania się narządu oraz szerzenia się raka poza jego zakres [31].

Pacjentki z rakiem endometrium mogą wykazywać nieprawidłowe wyniki badań cytologicznych w badaniach przesiewowych raka szyjki macicy. Wyniki te mogą obejmować komórki endometrium (występujące w wynikach badań u pacjentek w wieku ≥ 40 lat), atypowe komórki gruczołowe lub gruczolakoraka (który może mieć charakter szyjki macicy lub endometrium). Czulość konwencjonalnego wymazu cytologicznego na raka endometrium wynosi 40-55%, natomiast czulość cytologii na podłożu płynnym jest wyższa i wynosi 60-65% [30].

Rak endometrium bywa również wykrywany przypadkowo w trakcie histerektomii wykonywanej z powodu łagodnej choroby. Pogrubienie błony śluzowej macicy może być także przypadkowo wykryte w badaniu ultrasonograficznym (USG, ang. *ultrasonography*), tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym wykonywanym z innego wskazania (np. na tomografii komputerowej jamy brzusznej u pacjentki poddawanej ocenie diagnostycznej ostrego zapalenia uchyłków) [30].

2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania

W większości przypadków rak endometrium jest rozpoznawany we wczesnym stopniu zaawansowania z uwagi na częste występowanie krwawienia z dróg rodnych stanowiącego główny objaw choroby. Rozpoznanie patomorfologiczne jest stawiane na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium, biopsji celowanej przeprowadzonej w trakcie histeroskopii lub klasycznego diagnostycznego łyżeczkowania jamy macicy poprzedzonego oceną USG macicy z pomiarem grubości błony śluzowej. Wynik histopatologiczny powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym, obecności lub braku cech zajęcia szyjki macicy oraz stopniu zróżnicowania histologicznego. Stopień

zróżnicowania określa się na podstawie odsetka utkania łitego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) [13].

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie oceny histopatologicznej materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium. Wynik patomorfologiczny opisujący raka endometrium powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym (rak endometrioidalny/nieendometrioidalny) oraz w przypadku raków endometrioidalnych o stopniu zróżnicowania histopatologicznego w dwóch kategoriach: *low-grade* (G1/G2) i *high-grade* (G3) [12].

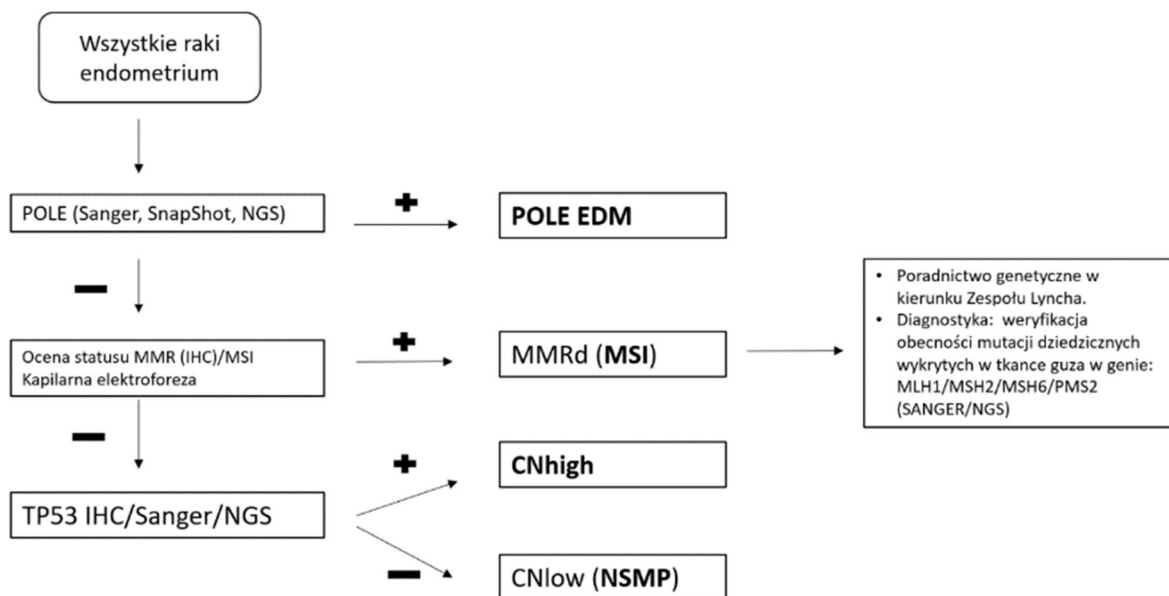
Na etapie biopsji przeprowadza się dodatkowo klasyfikację molekularną nowotworu. Algorytmy klasyfikacji zalecane w wytycznych praktyki klinicznej zaprezentowano poniżej (Rysunek 4, Rysunek 5, Rysunek 6) [12, 32].

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

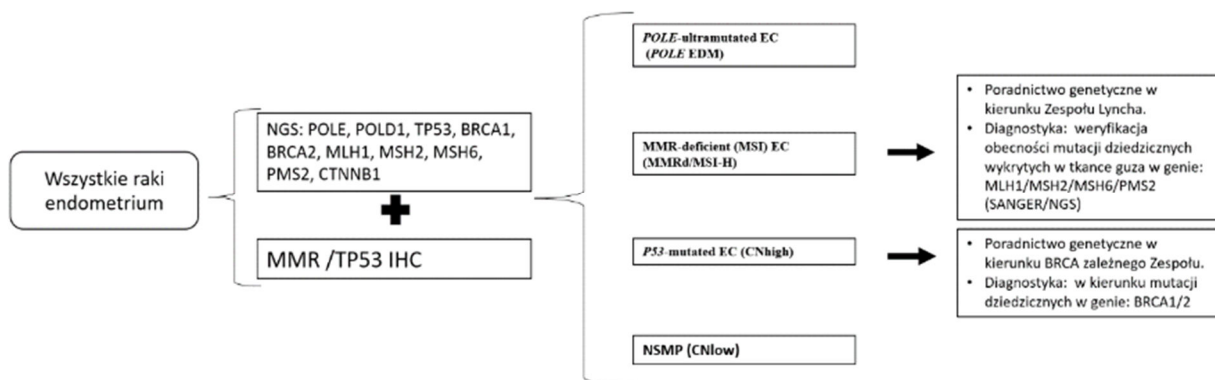
- opis makroskopowy preparatu operacyjnego i stwierdzonych zmian patologicznych,
- rozpoznanie mikroskopowe (postać histologiczna),
- stopień zróżnicowania histologicznego raka,
- status węzłów chłonnych,
- stopień zaawansowania wg pTNM (T – wielkość guza, N – zajęcie węzłów chłonnych, M – odległe przerzuty),
- ocenę naczyń limfatycznych pod kątem obecności zatorów (LVSI, ang. *lymph-vascular space invasion*) [12].

W przypadku, gdy na etapie biopsji nie oceniano typu molekularnego, istnieje możliwość jego weryfikacji po leczeniu operacyjnym – ocena podtypu molekularnego, status receptorowy ER/PR (w przypadku raka *low-grade*), status HER2 (w przypadku raka surowiczego) [12].

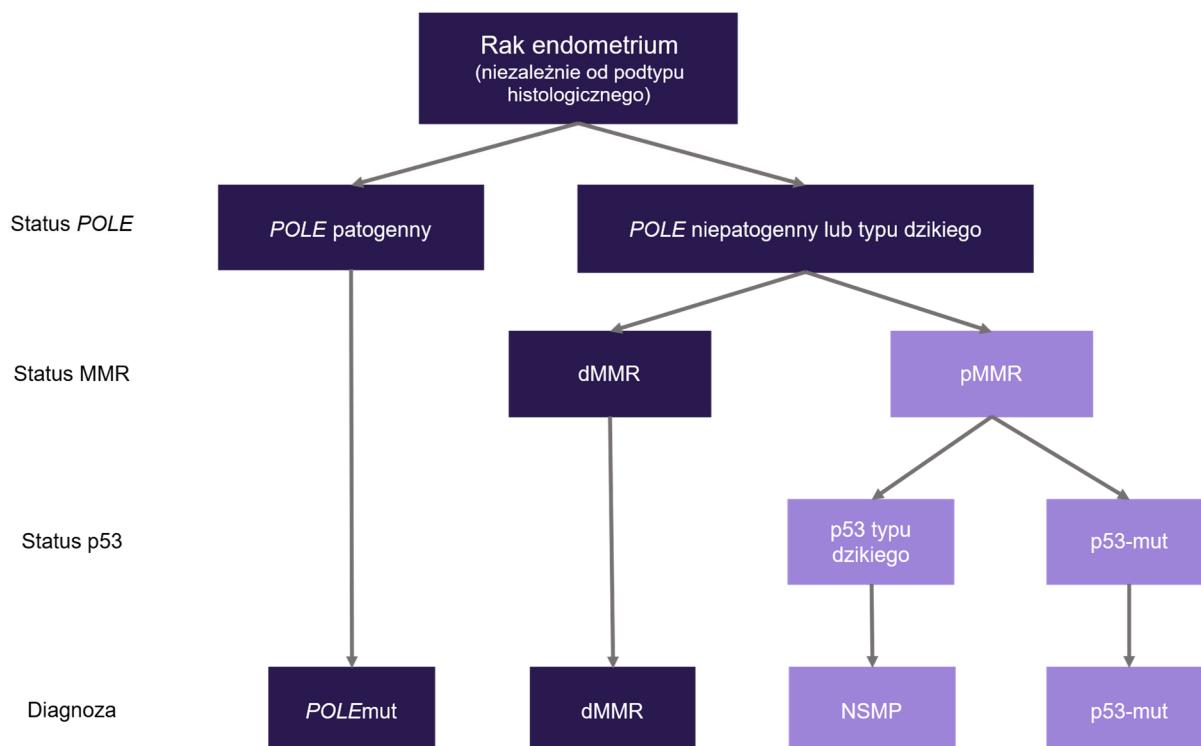
Rysunek 4.
Klasyfikator ProMise wariant podstawowy [12]



Rysunek 5.
Klasyfikator ProMise – algorytm kompleksowy [12]



Rysunek 6.
Algorytm diagnostyczny według wytycznych ESMO 2022 [32]



Kolorem jasnofioletowym oznaczono typy mutacji będące przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu; ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*); NSMP – nowotwór niesklasyfikowany molekularnie (ang. *no specific molecular profile*).

Przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia przeprowadza się kliniczno-radiologiczną ocenę stopnia zaawansowania w oparciu o badanie ginekologiczne, rezonans magnetyczny miednicy lub badanie USG, tomografię komputerową jamy brzusznej i klatki piersiowej [12].

W praktyce klinicznej do określenia stopnia zaawansowania raka endometrium wykorzystuje się dedykowane skale, w tym najczęściej narzędzie Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO, ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; Tabela 6). W 2023 r. uaktualniono klasyfikację stopnia zaawansowania klinicznego raka endometrium, dodając i rozszerzając poszczególne podetapy w celu lepszego zdefiniowania zróżnicowanych typów raka endometrium, które mogą występować u pacjentek (Tabela 7), przy czym w aktualnych zaleceniach diagnostycznych wskazuje się na zasadność zastosowania skali z roku 2009 [33].

Tabela 6.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2009 r.) [12]

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Nacieki obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę

Stopień	Charakterystyka
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicza
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
IVA	Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

Tabela 7.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2023 r.) [33]

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy i jajnika
IA	Nowotwór ograniczony do endometrium lub nieagresywny typ histologiczny, tj. endometroidalny <i>low-grade</i> z naciekiem obejmującym <50% mięśniówki, brak lub miejscowe LVSI lub dobra prognoza choroby.
IA1	Nieagresywny typ histologiczny ograniczony do polipa endometrialnego lub ograniczony do endometrium.
IA2	Nieagresywny typ histologiczny z naciekiem obejmującym <50% mięśniówki, brak lub miejscowe LVSI
IA3	Endometroidalny rak <i>low-grade</i> ograniczony do macicy lub jajników
IB	Nieagresywny typ histologiczny z naciekiem obejmującym ≥50% mięśniówki, brak lub miejscowe LVSI
IC	Agresywny typ histologiczny ograniczony do polipa lub endometrium
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę LUB znaczące LVSI LUB agresywny typ histologiczny z naciekiem obejmującym mięśniówkę
IIA	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, nieagresywny typ histologiczny
IIB	Znaczący LVSI, nieagresywny typ histologiczny
IIC	Agresywny typ histologiczny z jakimkolwiek naciekiem obejmującym mięśniówkę
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie, każdy typ histologiczny
IIIA	Zajęcie surowicówki macicy, przydatków macicy lub obu tych obszarów przez bezpośrednie rozprzestrzenianie się lub przerzuty
IIIA1	Przerzuty do jajnika lub jajowodu (z wyjątkiem przypadków spełniających kryteria stopnia IA3)
IIIA2	Zajęcie surowicówki macicy lub rozprzestrzenienie się poprzez surowicówkę
IIIB	Przerzuty lub bezpośrednie rozprzestrzenianie się do pochwy i/lub przymacicz lub otrzewnej macicy
IIIB1	Przerzuty lub bezpośrednie rozprzestrzenianie się do pochwy i/lub przymacicz
IIIB2	Przerzuty do otrzewnej miednicy
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy
IIIC1i	Mikroprzerzuty
IIIC1ii	Makroprzerzuty

Stopień	Charakterystyka
IIIC2	Przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych aż do naczyń nerkowych ± przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych
IIIC2i	Mikroprzerzuty
IIIC2ii	Makroprzerzuty
IV	Przerzuty do pęcherza moczowego i/lub błony śluzowej jelita i/lub przerzuty odległe
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub błony śluzowej jelita
IVB	Przerzuty do otrzewnej jamy brzusznej poza miednicę
IVC	Przerzuty odległe do któregośkolwiek węzła chłonnego w obrębie jamy brzusznej lub poza, powyżej naczyń nerkowymi, do płuc, wątroby lub kości

2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza [13]. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz LVSI [34]. Wyniki leczenia u większości pacjentek z rakiem endometrium są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometroidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania [13, 35]. Ważne jest też zróżnicowanie nowotworu: bardziej zróżnicowane lepiej rokuje. Podobnie jest ze stanem receptorowym raka endometrium: obecność receptorów, zarówno estrogeny, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym [15, 35].

Ważnym czynnikiem prognostycznym u pacjentek z rakiem endometrium jest także status MMR/MSI (Tabela 8). Dodatkowo, ma on znaczenie diagnostyczne – dMMR/MSI-H uważa się za marker raka endometrium typu endometrialnego, oraz predykcyjne – może wskazywać na większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na immunoterapię [34].

W 2020 r. eksperci działający w ramach towarzystw ESGO/ESTRO/ESP (Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej, ang. *European Society of Gynaecological Oncology* / Europejskie Towarzystwo Radiologii Onkologicznej, ang. *European Society Radiation Oncology* / Europejskie Towarzystwo Patologii, ang. *European Society of Pathology*) [34, 36] opracowali nową klasyfikację prognostyczną raka endometrium, w ramach której wyróżniono grupy rokownicze na podstawie cech histologicznych oraz molekularnych (Tabela 8).

Tabela 8.
Grupy prognostyczne raka endometrium [34, 36]

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Niskie	- FIGO I–II + POLEmut + endometrioidalny i nieendometrioidalny + brak choroby resztkowej - FIGO IA + dMMR/NSMP + endometrioidalny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy

Ryzyko	Ocena patomorfologiczna z uwzględnieniem diagnostyki molekularnej
Pośrednie	- FIGO IB dMMR/NSMP endometrioidalny + <i>low-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy - FIGO IA dMMR/NSMP endometrioidalny + <i>high-grade</i> + LVSI-ujemny lub ogniskowy - FIGO IA p53abn i/lub nieendometrioidalny + brak inwazji miometrium
Pośrednio wysokie	- FIGO I dMMR/NSMP endometrioidalny + istotna LVSI (bez względu na głębokość naciekania oraz grading) - FIGO IB dMMR/NSMP endometrioidalny + <i>high-grade</i> (bez względu na status LVSI) - FIGO II dMMR/NSMP + endometrioidalny
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 przerzutami odległymi	- FIGO III–IVA + choroba resztkowa + każdy typ molekularny - FIGO IVB + każdy typ molekularny

a) Dotyczy typu surowiczego, nieodróżnicowanego oraz mięsakoraka; nie obejmuje typu jasnokomórkowego.

LVSI (*lymphovascular space invasion*) – inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej; NSMP (*non-specific molecular profile*) nowotwór niesklafikowany molekularnie; POLEmut – mutacja genu POLE kodującego polimerazę epsilon; p53abn (*p53 abnormal*) – mutacja p53. Chore z nowotworem o mieszanym profilu molekularnym (*double classifiers*), np. POLEmut oraz p53abn, są leczone jak chore z POLEmut. Chore z rozpoznaniem: FIGO III–IVA POLEmut oraz I–IVA MMRd/NSMP, typ jasnokomórkowy z inwazją miometrium, nie zostały przydzielone do żadnej z grup ryzyka w klasyfikacji molekularnej ze względu na brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować ryzyko.

Odsetki przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania choroby FIGO 2009 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9) [13].

Tabela 9.
5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem endometrium w zależności od stopnia zaawansowania FIGO 2009 [13]

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

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

- niskiego ryzyka: FIGO IA (G1 i G2), typ endometrioidalny;
- pośredniego ryzyka: FIGO IA, G3, IB G1, G2 bez LVSI, typ endometrioidalny;
- wysokiego ryzyka: FIGO IA, G3 z LVSI+, IB, G3, II, typ endometrioidalny oraz pozostałe typy [13].

W przypadku około 75% wszystkich nawrotów występują objawy kliniczne, natomiast 25% nawrotów jest bezobjawowych. Brak obecności objawów choroby nie przekłada się na lepsze rokowanie w odniesieniu do przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od nawrotów. Większość nawrotów raka endometrium (65–85%) rozpoznaje się w ciągu 3 lat od momentu zastosowania leczenia, 40% nawrotów ma charakter miejscowy [37].

2.7. Leczenie

2.7.1. Ogólne zasady postępowania u pacjentek z rakiem endometrium

W leczeniu raka endometrium stosuje się najczęściej leczenie operacyjne, CTH, radioterapię oraz hormonoterapię (w raku hormonozależnym). Dodatkowo, wybrane grupy pacjentek mają dostęp do nowoczesnych opcji terapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Istotnymi czynnikami warunkującymi dobór leczenia jest stopień zaawansowania choroby, a także stan ogólny pacjentki. We wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu, u pacjentek w wieku reprodukcyjnym, dobór leczenia związany jest również z decyzją pacjentki o zachowaniu płodności [38].

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

- zaplanowanie i określenie indywidualnego zakresu leczenia dokonane przez multidyscyplinarny zespół lekarzy, uwzględniający w swoim składzie: ginekologa, ginekologa onkologicznego, radioterapeutę oraz onkologa klinicznego, w oparciu o lokalne wytyczne terapeutyczne i na podstawie czynników prognostycznych, dotychczasowych wyników badań oraz jakości życia pacjentki,
- dokładne poinformowanie pacjentki o proponowanym planie leczenia oraz korzyściach i zagrożeniach z niego wynikających,
- przeprowadzenie leczenia w specjalistycznym ośrodku przez dedykowany zespół specjalistów w diagnostyce i leczeniu nowotworów ginekologicznych – szczególnie w grupie wysokiego ryzyka oraz zaawansowanym stadium choroby [34, 36].

LECZENIE CHIRURGICZNE

Podstawową metodą leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania raka endometrium (stadium I i II według FIGO) jest całkowita histerektomia. W zależności od ośrodka, w którym przebiega leczenie, operacja może zostać wykonana metodą otwartą lub laparoskopowo, przy czym dąży się do najmniej inwazyjnych rozwiązań. W przypadku pacjentek, u których wielkość zmiany przekracza 2 cm, możliwe jest leczenie operacyjne, jednakże najczęściej musi zostać poprzedzone chemio- i/lub radioterapią. Tę formę leczenia można rozważać bowiem jedynie w przypadku, jeśli całkowita resekcja zmian makroskopowych jest możliwa, przy uwzględnieniu ryzyka powikłań pooperacyjnych oraz jakości życia po leczeniu [34, 36, 38].

W wybranych przypadkach pacjentek w wieku rozrodczym rozważa się możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego płodność z zastosowaniem progestagenów (hormonoterapia), najczęściej octanu megestrolu lub medroksyprogesteronu, zamiast leczenia chirurgicznego. Opcja ta ograniczona

jest jednak tylko do pacjentek z rakiem wysoce zróżnicowanym (*grade I*), ograniczonym jedynie do endometrium [39, 40].

LECZENIE ADJUWANTOWE

Leczenie adjuwantowe stosowane jest u pacjentek we wczesnym stadium raka endometrium. Powinno być dostosowane do grupy ryzyka i najważniejszych czynników prognostycznych. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium z wykorzystaniem metod radioterapeutycznych sprowadza się najczęściej do napromieniowania miednicy oraz brachyterapii dopochwowej i wykonywane jest po leczeniu operacyjnym, najczęściej u pacjentek w I stopniu zaawansowania nowotworu. Radioterapia jest bardziej skuteczna w początkowych stadiach zaawansowania choroby. Decyzja dotycząca zastosowania leczenia z wykorzystaniem metod adjuwantowych jest uwarunkowana stanem zdrowia pacjentki i ustalana indywidualnie [32, 34, 36, 38].

HORMONOTERAPIA

Hormonoterapia stanowi opcję terapeutyczną w wybranych przypadkach hormonowrażliwego raka endometrium [16, 38]. W tym celu wykorzystywane są takie leki jak: progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron), tamoksifen oraz rzadziej agoniści LHRH (goserelina, leuprorelina) lub inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemestan) [41].

CTH I RADIOTERAPIA

Chemioterapia nie jest opcją z wyboru w przypadku wczesnych stadiów zaawansowania raka endometrium, może natomiast być stosowana przy raku typu *high-grade* oraz w nowotworach o agresywnym wzroście. Zazwyczaj stosuje się kombinację dwóch leków podawaną cyklicznie. Wśród leków stosowanych w terapii raka endometrium wyróżnia się: PAC, CAR, doksorubicynę, cisplatynę oraz docetaksel. W przypadku mięsaka raka zastosowanie dodatkowo znajduje ifosfamid stosowany w monoterapii lub w połączeniu z cisplatyną lub PAC. Chemioterapię można uzupełnić dodatkowo radioterapią, której cykle terapeutyczne wpłata się pomiędzy cykle CTH (terapia typu *sandwich*) lub prowadzi równolegle (chemioradioterapia) [41].

W ramach radioterapii raka endometrium wyróżnia się teleradioterapię, w której do napromieniowania wykorzystuje się wiązki zewnętrzne, oraz brachyterapię, polegającą na umieszczaniu źródeł promieniotwórczych w obrębie guza nowotworowego, w jego bezpośrednim sąsiedztwie lub w miejscu, z którego został on chirurgicznie usunięty [41].

IMMUNOTERAPIA

Przełomem w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium było wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych, określanych jako inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICIs, ang. *immune checkpoint inhibitors*). Stanowią one nowoczesną klasę leków

immunomodulujących, które poprzez blokowanie negatywnych regulatorów odpowiedzi immunologicznej umożliwiają aktywację limfocytów T i skuteczniejsze eliminowanie komórek nowotworowych. Zastosowanie immunoterapii istotnie wpłynęło na poprawę rokowania w wielu nowotworach litych, w tym w raku trzonu macicy [41, 42].

Wśród głównych celów terapeutycznych tej grupy leków znajdują się receptor programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz jego ligand (PD-L1). Do leków zatwierdzonych przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) w leczeniu raka endometrium należą przeciwciała anty-PD-1: dostarlimab oraz pembrolizumab (Tabela 10), a także skierowany przeciwko PD-L1 durwalumab [43]. Leki te podawane są w monoterapii, a także w połączeniu z chemioterapią lub z innymi lekami przeciwnowotworowymi. **Aktualnie w pierwszej linii leczenia pacjentek pMMR/MSS z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium zarejestrowane są: dostarlimab lub pembrolizumab w połączeniu z CTH (CAR + PAC), a następnie w monoterapii, oraz durwalumab w skojarzeniu z CTH (CAR + PAC), a następnie z olaparybem.**

W leczeniu raka endometrium zastosowanie znajdują także przeciwciała o odmiennym mechanizmie działania – ipilimumab oraz tremelimumab, które blokują cząsteczkę CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) [42, 44]. Leki te nie są aktualnie dostępne w tym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej.

Dodatkowo, u wybranej grupy pacjentek zastosowanie mogą znaleźć (poza wskazaniami rejestracyjnymi) przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na inne cele terapeutyczne – bewacyzumab, który poprzez wiązanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A) hamuje proces angiogenezy, oraz trastuzumab, który selektywnie oddziałując z receptorem HER2+ ogranicza proliferację komórek nowotworowych [45–47].

Tabela 10.
Aktualnie dostępne opcje immunoterapii zarejestrowane w leczeniu raka endometrium

Lek	Produkt leczniczy (podmiot)	Wskazanie rejestracyjne EMA (rak endometrium)
Przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi PD-1		
Dostarlimab	Jemperli® (GSK)	I linia: W skojarzeniu z CAR/PAC, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. II linia: W monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.
Pembrolizumab	Keytruda® (MSD)	I linia: W skojarzeniu z CAR/PAC, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego. II linia: W skojarzeniu z lenwantynibem 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.

Lek	Produkt leczniczy (podmiot)	Wskazanie rejestracyjne EMA (rak endometrium)
Przeciwciała skierowane przeciwko ligandowi receptora PD-1 (PD-L1)		
Durwalumab	Imfinzi® (AstraZeneca)	I linia: W skojarzeniu z CAR/PAC, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotnym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące: • durwalumabem w monoterapii w raku endometrium dMMR, • durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium pMMR.

Kolorem niebieskim oznaczono wskazanie rejestracyjne obejmujące wnioskowaną populację.

2.7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w guzach litych

Zmiana wielkości guza jest ważnym wskaźnikiem oceny skuteczności klinicznej terapii przeciwnowotworowych. Zarówno zmniejszenie wielkości guza (odpowiedź obiektywna), jak i czas do progresji choroby są istotnymi punktami końcowymi w onkologicznych badaniach klinicznych [48]. Wykorzystanie oceny regresji nowotworu jako miernika skuteczności terapii jest poparte dowodami naukowymi, które wskazują na istnienie zależności pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi na leczenie a poprawą przeżycia całkowitego [49–51]. Ocena zmiany wielkości guzów ma szczególne znaczenie w badaniach klinicznych, gdyż pozwala na określenie czasu do progresji, przeżycia wolnego od progresji, które stanowią podstawę oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowych [48].

W 1981 r. WHO opracowała pierwsze kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. Odpowiedź na leczenie uwzględniała ocenę całkowitej masy guza uzyskiwanej poprzez sumowanie wyników dwuwymiarowych pomiarów poszczególnych zmian. W praktyce ocena zmiany wielkości guza z zastosowaniem kryteriów WHO stwarzała wiele problemów (brak definicji minimalnej wielkości zmiany do oceny i całkowitej liczby zmian, które powinny być uwzględnione przy ocenie), przez co w wielu badaniach stosowano różne modyfikacje tych kryteriów. To z kolei prowadziło do trudności w interpretacji i porównywaniu wyników uzyskiwanych w różnych badaniach klinicznych. W celu standaryzacji i uproszczenia wspomnianych kryteriów, międzynarodowa grupa robocza opracowała kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) – opublikowane w 2000 r. Kluczowe cechy RECIST obejmują definicję minimalnej wielkości mierzalnych zmian, instrukcję dotyczącą liczby zmian, które należy obserwować (do 10, maksymalnie 5 na dany narząd) oraz zastosowanie jednowymiarowych, a nie dwuwymiarowych miar do ogólnej oceny guza. Kryteria zostały szeroko przyjęte przez instytucje akademickie, grupy robocze, przemysł farmaceutyczny oraz agencje regulatorowe, stanowiąc aktualnie standard oceny odpowiedzi na leczenie i progresji choroby. W 2009 r. opublikowano zrewidowaną wersję kryteriów RECIST (v 1.1), obowiązującą do dziś (Tabela 11) [48, 52, 53].

Kryteria RECIST i WHO opracowane były głównie pod kątem oceny terapii cytotoksycznych, w przypadku których odpowiedź determinowana jest zmniejszeniem wymiarów zmian nowotworowych. Z kolei w przypadku terapii immunologicznych początkowa aktywność przeciwnowotworowa polega na naciekaniu guzów komórkami limfocytów T. W tym czasie obserwuje się przejściowe zwiększenie wymiarów guza, a nawet uwidocznienie nowych zmian, dotąd niewykrywalnych radiologicznie, co z kolei

wg standardowych kryteriów oceny może sugerować progresję choroby (tzw. pseudo-progresję) [52]. Pacjenci z pseudo-progresją, w przeciwieństwie do chorych z rzeczywistą progresją, nie wykazują objawów chorobowych, a w dłuższym okresie obserwacji może u nich wystąpić odpowiedź lub stabilizacja choroby. W takim przypadku konwencjonalne kryteria oceny odpowiedzi mogą nie być odpowiednie i prowadzić do przedwczesnego przerwania skutecznej terapii. Z tego powodu opracowane zostały nowe kryteria uwzględniające odpowiedź immunologiczną – irRC (ang. *immune-related Response Criteria*) oraz irRECIST. Główna modyfikacja wspomnianych kryteriów odnosi się do ponownej, potwierdzającej oceny odpowiedzi dokonywanej po co najmniej 4 tyg. od oceny pierwotnej (Tabela 11) [52, 53].

Tabela 11.
Porównanie definicji różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie [48, 52, 53]

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

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określania obowiązujących aktualnie zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu raka endometrium dokonano przeszukania najważniejszych źródeł informacji medycznej, a także stron towarzystw naukowych oraz organizacji i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Uwzględniono 8 dokumentów opublikowanych po 2020 r. przez towarzystwa naukowe o zasięgu międzynarodowym lub zagranicznym oraz 1 opracowanie polskich ekspertów (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Rekomendacje polskie			
PTGO (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2025	[54]
Rekomendacje zagraniczne			
ESGO/ ESTRO/ ESP (European Society of Gynaecological Oncology/ European Society Radiation Oncology/ European Society of Pathology)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2025	[55]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2025	[46]
NCI (National Cancer Institute)	Postępowanie w raku endometrium	2025	[56]
KSGO (Korean Society of Gynecologic Oncology)	Zalecenia dotyczące leczenia raka endometrium	2025	[57]
SEOM-GEICO (Spanish Society of Medical Oncology / Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2025	[58]
UpToDate	Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka endometrium	2025	[59]
	Leczenie nawrotnego miejscowego raka endometrium	2024	[60]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2022	[32]
BGCS (British Gynaecological Cancer Society)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2021	[61]

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami, w przypadku pacjentek o znacznym zaawansowaniu choroby bądź w przypadku wystąpienia nawrotu leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane i zależne od rodzaju pierwotnego postępowania terapeutycznego. W pierwszej kolejności należy rozważyć postępowanie chirurgiczne z uzupełniającą radiochemioterapią, a w przypadku zmian nieoperacyjnych przy braku przerzutów odległych, radioterapię. Kobiety niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego

i radioterapii lub u których postępowanie takie jest niewystarczające są kandydatkami do leczenia systemowego, którego wybór zależy od typu histopatologicznego, statusu receptorowego i/lub profilu molekularnego guza.

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

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia systemowego, zarówno u pacjentek nieleczonych wcześniej systemowo, jak i z progresją/nawrotem ≥ 6 mies. po zakończeniu terapii adjuwantowej, jako opcję wyboru zalecają **terapię z zastosowaniem immunoterapii w połączeniu z CTH**.

W populacji **pMMR** zalecane są następujące schematy immunochemioterapii:

- **dostarlimab w skojarzeniu z CAR/PAC** a następnie terapia podtrzymująca dostarlimabem,
- **pembrolizumab w skojarzeniu z CAR/PAC** a następnie terapia podtrzymująca pembrolizumabem,
- **durwalumab w skojarzeniu z CAR/PAC** a następnie terapia **podtrzymująca durwalumabem i olaparybem**.

Choć w części analizowanych dokumentów w pierwszej linii **dopuszcza się** także dwuskładnikową CTH z zastosowaniem **CAR i PAC bez immunoterapii**, to w najnowszych opracowaniach (ESGO 2025, PTOG 2025, SEOM-GEICO 2025) **standardem postępowania jest już wyłącznie terapia w skojarzeniu z immunoterapią**.

W opracowaniu NCCN v.2.2026 wskazano, że schemat oparty na pembrolizumabie jest rekomendowany u pacjentek z mierzalnym rakiem endometrium w stopniu III lub IVA, a także w stopniu IVB – niezależnie od możliwości oceny zmian (kategoria 1). Jednocześnie zaznaczono, że terapia ta nie powinna być stosowana w przypadku mięsakoraków. Z kolei dostarlimab w połączeniu z chemioterapią zalecany jest w leczeniu mierzalnego raka endometrium w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1, a także – niezależnie od możliwości oceny – u pacjentek z rozpoznaniem raka w stopniu IIIC1 o histologii mięsakoraka, raka jasnokomórkowego, surowiczego lub o mieszanej histologii, jak również w przypadku raka w stopniu IIIC2 lub IV (kategoria 1).

W odniesieniu do durwalumabu nie wskazano ograniczeń dotyczących typu histologicznego. Schemat obejmujący durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie olaparybem, został wymieniony jako opcja rekomendowana w leczeniu zaawansowanego (stadium III–IV) lub nawrotowego raka endometrium (kategoria 2B).

Dodatkowo wytyczne amerykańskie uwzględniają także możliwość zastosowania bewacyzumabu w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem u pacjentek z mierzalną chorobą. W większości odnalezionych wytycznych jako rekomendowany wymieniany jest także trastuzumab w populacji pacjentek z występującą nadekspresją HER2+.

W dokumentach zagranicznych opublikowanych przed rokiem 2023 immunoterapia nie jest wymieniana wśród zalecanych opcji pierwszej linii terapii systemowej. Należy jednak zaznaczyć, iż w momencie powstawania tych opracowań, leki te nie były dopuszczone przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) do stosowania w tym wskazaniu [62].

Poza podstawowym schematem CTH oraz immunoterapią wytyczne praktyki klinicznej wskazują także możliwość zastosowania różnych schematów hormonoterapii, które znajdują zastosowanie przede wszystkim w przypadku hormonowrażliwego raka endometrialnego typu *low-grade*, w tym zwłaszcza w przypadku guzów o niewielkich rozmiarach i/lub niskim tempie wzrostu.

Dodatkowo, w opracowaniu NCCN v2.2026 jako alternatywne opcje wymienia się schemat CTH z zastosowaniem CAR i docetakselu (w przypadku przeciwwskazań do PAC). Ponadto, jako opcje przydatne w określonych okolicznościach, wytyczne te wymieniają terapie stosowane po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym pochodne platyny (również w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej), takie jak lenwatynib w skojarzeniu z pembrolizumabem u pacjentek z pMMR, pembrolizumab w monoterapii u pacjentek z TMB-H lub dMMR oraz dostarlimab w monoterapii u pacjentek z dMMR.

Tabela 13.

Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia systemowego pierwszej linii pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Wytyczne	Zalecane schematy terapeutyczne
PTGO 2025 [54]	Rak endometrioidalny o wysokim stopniu zaawansowania i rak nieendometrioidalny (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak): Leczenie początkowe: immunoterapia + CTH (IIA, 1) Inhibitory PD-1 lub PD-L1 (dostarlimab, pembrolizumab lub durwalumab) w skojarzeniu z CAR + PAC co 3 tyg. przed pierwsze 6 do 8 cykli Leczenie podtrzymujące (IIA, 1) Kontynuacja leczenia inhibitorami PD-1 lub PD-L1 w monoterapii lub w skojarzeniu w zależności od stosowanego leku: • Dostarlimab: co 6 tyg. do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, nie dłużej niż 26 cykli • Pembrolizumab: co 6 tyg. do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, nie dłużej niż 14 cykli • Durwalumab lub durwalumab + olaparyb (dla nowotworów pMMR): co 4 tyg. do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
	Rak endometrioidalny typu <i>low-grade</i> po oznaczeniu ekspresji receptorów E/P: HTH (IIIA, 2A)
	Rak surowiczy HER-2+: CAR + PAC + trastuzumab (IIA, 1)
	W przypadku nawrotowego raka endometrium immunoterapia powinna stanowić leczenie z wyboru (IIA-IIID, 1). Dobór terapii powinien uwzględniać molekularny podtyp nowotworu, a schemat leczenia odpowiadać strategiom stosowanym w przypadku raka endometrium w stadium zaawansowanym, opisanym powyżej.
ESGO/ESTRO/ESP 2025 [55]	Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium w I linii leczenia: Status MMR powinien być uwzględniony przy wyborze terapii pierwszej linii.
	Pacjenci z populacji dMMR: • Inhibitory punktów kontrolnych (dostarlimab, durwalumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z CTH (CAR + PAC), a następnie inhibitory punktów kontrolnych w ramach leczenia podtrzymującego (I, A)
	Pacjenci z populacji pMMR, z szybko rosnącą lub objawową chorobą:

Wytyczne	Zalecane schematy terapeutyczne
	• CTH (CAR + PAC) • Można rozważyć inhibitory punktów kontrolnych (np. dostarlimab, pembrolizumab) + CTH z leczeniem podtrzymującym: inhibitory punktów kontrolnych lub inhibitory punktów kontrolnych wraz z inhibitorami PARP (np. durwalumab, olaparyb) (I, B) W przypadku przeciwwskazań do CTH, u pacjentów z nawrotem choroby spoza populacji dMMR: • Pembrolizumab + lenwatynib (III, C) HTH (nowotwór nawrotowy o niskim stopniu złośliwości, z obecnością receptorów estrogenowych, o małej objętości lub bezobjawowy, zaawansowany lub wolno rosnący; II, A): • Octan medroksyprogesteronu lub octan megestrolu (III, A) alternatywnie: inhibitory aromatazy, tamoksyfen, (IV, C) HER2 3+ w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów punktów kontrolnych: • Trastuzumab (II, B)
	Zaawansowany rak endometrium (III-IV) CTH / terapie biologiczne Preferowane schematy: • Pembrolizumab^a + CAR + PAC (z wykluczeniem mięsakoraka, kat. 1), • Dostarlimab^b + CAR + PAC (kat. 1), • Durwalumab^c + CAR + PAC (tylko dMMR; kat. 1), • Bewacyzumab + CAR + PAC (mierzalna choroba), • Trastuzumab + CAR + PAC (rak surowiczy lub mięsakorak, HER2+; kat. 1), • CAR + PAC Inne rekomendowane: • Durwalumab + CAR + PAC, następnie durwalumab + olaparyb (tylko pMMR, kat. 2b) Nawrotowy rak endometrium CTH / terapie biologiczne Preferowane schematy: • Pembrolizumab^d + CAR + PAC (z wykluczeniem mięsakoraka, kat. 1), • Dostarlimab^d + CAR + PAC (kat. 1), • Durwalumab^d + CAR + PAC (tylko dMMR; kat. 1), • Trastuzumab + CAR + PAC (rak surowiczy lub mięsakorak, HER2+; kat. 1), • CAR + PAC (kat. 1 dla mięsakoraka), Inne rekomendowane: • CAR + docetaksel (przy p/wskazaniach do PAC), • Bewacyzumab + CAP + PAC Uzasadnione w szczególnych sytuacjach: • pMMR ◦ Durwalumab + CAR + PAC, następnie durwalumab + olaparyb (kat. 2b) • po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę w ramach terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej: ◦ Lenwantynib + pembrolizumab (pMMR; kat. 1), ◦ Pembrolizumab (TMB-H lub MSI-H/dMMR), ◦ Dostarlimab (dMMR/MSI-H) HTH^e: Preferowane schematy: • Octan megestrolu + tamoksyfen, • Ewerolimus + letrozol. Pozostałe schematy: • Octan medroksyprogesteronu + tamoksyfen, • Octan medroksyprogesteronu, • Octan megestrol, • Inhibitory aromatazy, • Tamoksyfen, • Fulwestrant

NCCN v2.2026 [46]

Wytyczne	Zalecane schematy terapeutyczne
NCI 2025 [56]	Pacjentki z zaawansowanym (stopień III i IV) oraz nawrotowym rakiem endometrium powinny stosować leczenie zależne od miejsca przerzutów i objawów związanych z miejscem choroby. Opcje terapeutyczne obejmują: • Leczenie chirurgiczne, a następnie CTH lub radioterapia, • CTH i radioterapię, • Hormonoterapię u pacjentek z obecnością receptorów P/E, • Terapię biologiczną w przypadku nowotworów z odpowiednim obrazem molekularnym można rozważyć stosowanie terapii biologicznych (np. inhibitory mTOR), • Immunoterapię. W leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wykazano również skuteczność stosowania immunoterapii, w tym: pembrolizumabu w połączeniu z lenwantynibem lub z CTH, a także dostarlimabu.
KSGO 2025 [57]	Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium • CTH lub chemioradioterapia (słaba rekomendacja), • Inhibitory punktów kontrolnych w połączeniu z CTH (1A), • Inhibitory punktów kontrolnych w połączeniu z inhibitorami PARP (1B), • Dokсорubicyna + trabectedyna (1A; przerzutowy, nawrotowy lub nieresekcyjny mięsaki rak gładkokomórkowy).
UpToDate 2025 [59]	Przerzutowy rak endometrium Zaleca się stosowanie leczenia systemowego w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem endometrium, którzy nie otrzymali chemioterapii, lub u których nastąpił nawrót choroby co najmniej 6 miesięcy po ostatnim leczeniu Nowotwór dMMR: dostarlimab / pembrolizumab / durwalumab + CAR + PAC [1B] Nowotwór pMMR: dostarlimab / pembrolizumab + CAR + PAC [2B] lub CAR + PAC [2B] W przypadku pacjentów z małą objętością guza i obecnością receptorów hormonalnych, dopuszcza się początkowe leczenie terapią endokrynologiczną, w alternatywie dla CTH. W przypadku raka surowiczego HER2+ zaleca się dodanie trastuzumabu do CTH.
UpToDate 2024 [60]	Nawrotowy rak endometrium Leczenie farmakologiczne: • CTH • Terapia hormonalna – w zależności od molekularnych cech guza • Postępowanie zgodne ze schematem stosowanym w chorobie przerzutowej
ESMO 2022 [32]	Nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium CTH: CAR + PAC (pacjenci nieleczeni wcześniej systemowo lub po nawrocie >6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej; I, A) HTH: • octan medroprogesteronu, • octan megestrolu (II, A) Opcje alternatywne: • Inhibitory aromatazy, • Tamoksifen, • Fulvestrant (III, C)
SEOM-GEICO 2025 [58]	Nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium Leczenie I linii: • W przypadku izolowanego nawrotu w miednicy lub pojedynczych ognisk przerzutowych można rozważyć resekcję chirurgiczną, radioterapię lub terapię ablacyjną, a następnie leczenie systemowe, chociaż jego korzyści są niepewne (IV, B). • Zalecany udział w badaniach klinicznych (V,B). • Leczenie z wyboru: CTH + pembrolizumab lub dostarlimab, a następnie terapia podtrzymująca (dMMR: I,A), pMMR (I, B) • Można rozważyć dodanie do chemioimmunoterapii inhibitora PARP (III,C)

Wytyczne	Zalecane schematy terapeutyczne
	• W przypadku nowotworu pMMR po niepowodzeniu CTH w ramach leczenia adjuwantowego/neoadjuwantowego można rozważyć pembrolizumab + lenwantynib (III, C). HER2+ Należy rozważyć leczenie anti-HER2 (II, B) HTH (rak płaskonabłonkowy, <i>low-grade</i>, hormonowrażliwy, bez szybko postępującej i/lub rozległej choroby przerzutowej; II, A): • octan megestrolu, • octan medroprogesteronu, • tamoksyfen + progestagen, • tamoksyfen, • inhibitory aromatazy, • fulwestrant (III,A).
	Nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium Opcje preferowane: • CAR + PAC (pacjenci nieleczeni wcześniej systemowo lub po nawrocie >6 mies. od zakończenia terapii adjuwantowej; <i>grade A</i>) Alternatywne opcje: • HTH (<i>grade B</i>) Zaleca się rozważenie udziału w badaniach klinicznych (<i>grade D</i>)

W zestawieniu nie uwzględniono zaleceń dot. radioterapii, terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej, terapii po niepowodzeniu CTH związkami platyny; a) stopnia III lub IVA z mierzalną chorobą lub IVB niezależnie od mierzalności, pembrolizumab może być kontynuowany jako terapia podtrzymująca zgodnie z protokołem badania klinicznego; b) stopnia IIIA, IIIB, IIIC1 z mierzalną chorobą lub IIIC1 o typie histologicznym mięsakoraka, raka jasnokomórkowego, surowiczego lub o mieszanej histologii niezależnie od możliwości oceny lub IIIC2 lub IV niezależnie od mierzalności, dostarlimab może być kontynuowany jako terapia podtrzymująca zgodnie z protokołem badania klinicznego; c) stopnia III z mierzalną chorobą po zabiegu operacyjnym i stopnia IV niezależnie od mierzalności, durwalumab może być kontynuowany jako terapia podtrzymująca zgodnie z protokołem badania klinicznego; d) dla dorosłych pacjentek niezależnie od stopnia mierzalności, składnik terapii niebędący CAR/PAC może być kontynuowany jako terapia podtrzymująca zgodnie z protokołem badania klinicznego; e) hormonoterapia stosowana jest zazwyczaj w przypadku raka endometroidnego typu *low-grade*, szczególnie u pacjentek z niewielką objętością guza lub niskim tempem wzrostu.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. [63] aktualnie w Polsce w leczeniu raka endometrium finansowane ze środków publicznych są:

- chemioterapia (CTH),
- hormonoterapia,
- zabiegi chirurgiczne,
- radioterapia (w tym brachyterapia),
- immunoterapia.

U pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” finansowane są następujące schematy terapeutyczne I linii:

- dostarlimab w skojarzeniu z CAR/PAC a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii (dMMR/MSI-H);
- durwalumab w skojarzeniu z CAR/PAC a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii (dMMR/MSI-H) lub w skojarzeniu z olaparybem w zależności od statusu molekularnego guza (pMMR/MSI-H);
- pembrolizumab w skojarzeniu z CAR/PAC a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii (niezależnie od statusu MMR).

Dodatkowo, w ramach katalogu C finansowane są m.in. CAR oraz PAC, które składają się na podstawowy schemat dwulekowej CTH wymieniany w wytycznych praktyki klinicznej, a także trastuzumab stosowany w leczeniu surowiczego raka endometrium, HER2+ w stopniu zaawansowania klinicznego III lub IV (Tabela 14).

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

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

Tabela 14.

Terapie stosowane w leczeniu systemowym raka endometrium wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [63]

	Substancja	Status refundacji	Katalog	Grupa limitowa	Dopłata pacjenta
CTH	Karboplatyna	√	C.6	1005.0	bezpłatny
	Cisplatyna	√	C.11	1008.0	bezpłatny
	Dekarbazyna	√	C.16	1012.0	bezpłatny
	Doksorubicyna	√	C.20	1014.1	bezpłatny
	Epirubicyna	√	C.23	1015.0	bezpłatny
	Etopozyd	√	C.24	1016.0	bezpłatny
	Fluorouracyl	√	C.26	1018.0	bezpłatny
	Gemcytabina ^b	√	C.28	1020.0	bezpłatny
	Ifosfamid	√	C.31	1023.0	bezpłatny
	Paklitaksel	√	C.47	1032.0	bezpłatny
	Tamoksyfen	√	C.52	1036.0	bezpłatny
	Winkrystyna	√	C.61	1041.0	bezpłatny
	Winorelbina	√	C.63	1042.1 / 1042.2	bezpłatny
	Cyklofosfamid	√	C.13 / wykaz otwarty	1010.1, 1010.2 / 117.1	bezpłatny / bezpłatny do limitu ^a
Terapia hormonalna	Tamoksyfen	√	wykaz otwarty	130.0	bezpłatny do limitu ^a
	Goserelina	√	wykaz otwarty	129.0	ryczałt ^a
	Octan megestrolu	√	wykaz otwarty	128.0	ryczałt ^a
	Octan medroksyprogesteronu	x	-	-	-
Immunoterapia	Dostarlimab + CTH -> dostarlimab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Dostarlimab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Pembrolizumab + CTH -> pembrolizumab	dMMR/pMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Pembrolizumab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Durwalumab + CTH -> durwalumab	dMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Durwalumab + CTH -> durwalumab + olaparyb	pMMR	Pr.lek. B.148.	-	bezpłatny
	Bewacyzumab	x	-	-	-
Pozostałe	Trastuzumab + CTH	HER2+	C.86c	1082.0	bezpłatny

Refundacja: brak refundacji w leczeniu raka endometrium; dMMR/pMMR/HER2+ - informacja o ograniczeniu refundacji do danego typu molekularnego guza.

a) bezpłatne w populacji pacjentek >65 roku życia.

4.2. Rekomendacje finansowe

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

- Polski (AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji),
- Wielkiej Brytanii (NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence*),
- Szkocji (SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium*),
- Irlandii (NCPE, ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Australii (PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- Kanady (CDA, ang. *Canada's Drug Agency*),
- Francji (HAS, fr. *Haute Autorité de Santé*),
- Niemiec (IQWiG, niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*).

Wyniki odnalezionych rekomendacji przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15.
Rekomendacje finansowe agencji HTA w sprawie finansowania dostarlimabu we wnioskowanej populacji

Agencja HTA	AOTMiT	NICE	SMC	NCPE	PBAC	CDA	HAS	IQWiG
Rekomendacja	-	Draft [64, 65]	-	-	Negatywna [66]	Pozytywna [67]	Pozytywna [68]	Brak dodatkowej korzyści [69, 70]

Zidentyfikowano 4 rekomendacje finansowe dotyczące terapii dostarlimabem w skojarzeniu z CAR i PAC we wnioskowanej populacji, w tym 2 pozytywne rekomendacje wydane przez agencje z Kanady (CDA) i Francji (HAS). W obu procesach analizowano zasadność finansowania leczenia w populacji dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które są kandydatkami do leczenia systemowego, bez względu na status MMR.

Francuska agencja podkreśliła, że wybór terapii w praktyce klinicznej spośród dostępnych opcji immunochemioterapii powinien być dostosowany do indywidualnych cech pacjentki, ze względu na brak bezpośrednich danych porównawczych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych cząsteczek. Jak wskazano w ocenie, dostarlimab w skojarzeniu z CAR i PAC stanowi opcję leczenia zarówno dla pacjentek z fenotypem dMMR/MSI-H, jak i pMMR/MSS, przy czym w przypadku tej drugiej grupy dodatkowa wartość terapeutyczna nie została jednoznacznie potwierdzona (ASMR V).

Na stronie australijskiej agencji PBAC odnaleziono negatywną rekomendację z 2023 r. dla populacji *all-comers*: pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które mają niski potencjał na wyleczenie choroby radioterapią i zabiegiem chirurgicznym (samodzielnie lub w połączeniu). W odniesieniu do populacji pacjentek z prawidłowym mechanizmem naprawy DNA (pMMR), dokument wskazuje, że korzyści kliniczne z leczenia dostarlimabem w skojarzeniu

z chemioterapią nie zostały jednoznacznie potwierdzone. Chociaż zaobserwowano pewną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), nie osiągnięto istotności statystycznej w analizie przeżycia całkowitego (OS). Ostatecznie australijska agencja zwróciła uwagę, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne na leczenie pierwszej linii raka endometrium, jednak uznano, że korzyści kliniczne dla populacji pMMR są niepewne [66]. Warto zaznaczyć, że rekomendacja została opublikowana przed rozszerzeniem przez EMA wskazania rejestracyjnego dla terapii z dostarlimabem o populację pMMR (2024 r.).

Na brak możliwości wykazania dodatkowej korzyści ze stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z CTH w porównaniu z komparatorem, za który uznano durwalumab (podawany w połączeniu z CTH a następnie w olaparybem) w populacji pMMR – wskazała również niemiecka agencja IQWiG, powołując się na badanie kliniczne RUBY, które nie obejmowało takiego porównania [69, 70].

Na stronie brytyjskiej agencji NICE odnaleziono informację o trwających pracach nad wydaniem opinii w tym zakresie [64]. W listopadzie 2025 r. opublikowano wersję roboczą (*final draft*) rekomendacji, w której wskazano na zasadność stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z CAR i PAC u pacjentek populacji pMMR/MSS. Jednocześnie podkreślono, że możliwość rekomendowania terapii była warunkowana obowiązującym porozumieniem komercyjnym między producentem a NHS (*commercial agreement*) [65].

W pozostałych agencjach nie odnaleziono informacji o rekomendacjach finansowych dla szukanego wskazania.

REKOMENDACJE FINANSOWE WE WSKAZANIACH WYKRACZAJĄCYCH POZA WNIOSKOWANĄ POPULACJĘ

Ponadto zidentyfikowano rekomendacje finansowe wydane dla dostarlimabu w innych wskazaniach leczniczych. W przypadku leczenia drugiej linii u pacjentek z rakiem endometrium dMMR/MSI-H, wcześniej leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny, wydano trzy opinie HTA – wszystkie dostępne stanowiska (z Polski, Wielkiej Brytanii i Szkocji) miały charakter pozytywny [7, 8, 71]. Dodatkowo, we wskazaniu obejmującym leczenie pierwszej linii w tej samej populacji zidentyfikowano osiem pozytywnych rekomendacji [66, 72–78], z których pięć miało charakter warunkowy – uzależniony od utrzymania efektywności kosztowej i/lub obniżenia ceny [66, 72–75]. Podsumowanie wydanych rekomendacji finansowych przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16.
Podsumowanie pozytywnych rekomendacji finansowych w sprawie finansowania dostarlimabu we wskazaniach wykraczających poza wnioskowaną populację

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
Dostarlimab w monoterapii w ramach II linii leczenia pacjentek z dMMR/MSI-H				
AOTMiT (Polska)	Pozytywna (warunkowa)	27.04.2023	Wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania dostarlimabu w leczeniu kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych	[71]

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
			nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, pod warunkiem monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji, a także uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
NICE (Wielka Brytania)	Pozytywna (warunkowa)	16.03.2022	Wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania dostarlimabu w terapii uprzednio leczonego, zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H w ramach <i>the Cancer Drugs Fund</i> , w ramach opcjonalnej, a nie dla rutynowej opieki. Wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Ponowna ocena planowana jest po 3 latach.	[8]
SMC (Szkocja)	Pozytywna (warunkowa)	07.03.2022	Wydano pozytywną rekomendację dot. finansowania dostarlimabu w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, z zastrzeżeniem przeprowadzenia ponownej oceny gdy będą dostępne pełne dane z toczącego się badania GARNET oraz dane z badania RUBY (badanie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego / nawrotowego raka endometrium, w którym dostarlimab stosowany jest w połączeniu z CTH – badanie w innej populacji niż rozważana populacja docelowa, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).	[7]
Dostarlimab + CAR/PAC w ramach I linii leczenia pacjentek z dMMR/MSI				
AOTMiT (Polska)	Pozytywna (warunkowa)	21.10.2024	Agencja AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperi® w populacji pacjentek z chorobą nawrotową lub pierwotnym nowotworem endometrium w stadium zaawansowania IV wg FIGO, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka obejmującego: obniżenie ceny hurtowej brutto dla świadczeniodawcy, wprowadzenie zwrotu kosztów pierwszego podania każdej włączanej pacjentki do leczenia dostarlimabem, zabezpieczenia maksymalnych wydatków płatnika publicznego, rozumianych jako wynik scenariusza podstawowego z uwzględnieniem zawężenia populacji docelowej (bez FIGO III) oraz zwrotu kosztów pierwszego podania.	[72]
NICE (Wielka Brytania)	Pozytywna (warunkowa)	03.04.2024	Agencja NICE rekomenduje stosowanie dostarlimabu w schemacie złożonym z CTH we wnioskowanej populacji pod warunkiem spełnienia kryteriów umowy dotyczącej dostępu do leczenia (<i>Managed Access Agreement</i>). Agencja zwróciła uwagę na fakt, iż wnioskowana technologia stanowi odpowiedź na wysokie niezaspokojone potrzeby w populacji, jednak ze względu na brak długoterminowych danych klinicznych zaleca się dalsze zbieranie danych na temat efektów terapii w dłuższej perspektywie.	[73]
SMC (Szkocja)	Pozytywna (warunkowa)	08.04.2024	Szkocka agencja SMC rekomenduje finansowanie wnioskowanego schematu pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii oraz ustalenia ceny na poziomie równym lub niższym niż wynikająca z ustaleń.	[74]
PBAC (Australia)	Pozytywna (warunkowa)	11.2023	Agencja PBAC, rekomenduje finansowanie dostarlimabu w populacji pacjentek dMMR/MSI-H, pod warunkiem obniżenia ceny w celu zapewnienia efektywności kosztowej, jako odpowiedź na niepewności związane z brakiem długoterminowych danych klinicznych. Jednocześnie agencja nie rekomenduje finansowania technologii w szerszej populacji.	[66]
CDA (Kanada)	Pozytywna (warunkowa)	03.05.2024	Kanadyjska agencja wydała pozytywną rekomendację z zastrzeżeniem, że terapia powinna być prowadzona wyłącznie na zlecenie lekarza doświadczonego w leczeniu zaawansowanego raka endometrium w ośrodku doświadczonego w prowadzeniu terapii systemowych. Dodatkowo, cena dostarlimabu powinna zostać obniżona.	[75]

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
HAS (Francja)	Pozytywna (warunkowa)	22.01.2025	Francuska Agencja HAS wydała pozytywną opinię o refundacji dostarlimabu w skojarzeniu z CAR i PAC w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zaawansowanym rakiem endometrium, u których występuje dMMR/MSI-H, i którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Agencja zaznaczyła konieczność dostarczenia końcowych wyników badania RUBY.	[76]
IQWiG (Niemcy)	Pozytywna	02.04.2024	W ramach przeprowadzonej oceny agencja IQWiG uznała, że produkt leczniczy Jemperli® przynosi istotną dodatkową korzyść dla pacjentek z nawrotem choroby lub z chorobą pierwotną w stadium IV oraz mniejszą dodatkową korzyść dla pacjentek z pierwotnym rakiem w stadium III.	[77]
NCPE (Irlandia)	Pozytywna	11.09.2025	Irlandzka agencja NCPE wydała pozytywną rekomendację dla dostarlimabu w skojarzeniu z CAR i PAC w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentek z pierwotnym zaawansowanym lub nawracającym rakiem endometrium w populacji dMMR/MSI-H, które są kandydatkami do leczenia systemowego.	[78]

5. Praktyka kliniczna w Polsce

REALIZACJA PROGRAMU LEKOWEGO B.148

Na podstawie dostępnych danych NFZ (dostęp z wykorzystaniem portalu *ikarpro.pl*) odnaleziono informacje dotyczące liczby sprzedanych opakowań oraz kwoty refundacji w ramach programu lekowego w okresie od grudnia 2023 r. do lipca 2025 r. W ramach programu sprzedano łącznie **1405 opakowania** (brak danych za lipiec 2025 r.) produktu leczniczego Jemperli®, a kwota refundacji osiągnęła niemal **22 mln złotych** (Tabela 17) [79].

Tabela 17.
Liczba sprzedanych opakowań dostarlimabu oraz kwota refundacji w ramach programu lekowego B.148 [79]

Miesiąc realizacji	Liczba opakowań	Kwota refundacji [PLN]
12.2023	3	40869
01.2024	28	381447
02.2024	43	585793
03.2024	65	885502
04.2024	63	858106
05.2024	83	1130365
06.2024	80	1089752
07.2024	97	1321315
08.2024	92	1253212
09.2024	96	1307818
10.2024	135	1839119
11.2024	94	1280571
12.2024	100	1362310
01.2025	40	544924
02.2025	47	640286
03.2025	56	762894
04.2025	60	810576
05.2025	132	1675564
06.2025	91	1132084
07.2025	-	3012093
Łącznie	1405	21 914 600

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Definicja problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

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

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

bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR) oraz ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

UZASADNIENIE:

Aktualnie w Polsce terapia z zastosowaniem dostarlimabu jest finansowana w ramach programu lekowego w populacji po niepowodzeniu CTH z zastosowaniem związków platyny, a także, w schemacie w skojarzeniu z CAR/PAC, w pierwszej linii leczenia pacjentek dMMR/MSI-H z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które spełniają kryteria włączenia do programu [63]. W ramach niniejszego wniosku refundacyjnego proponuje się **rozszerzenie populacji kwalifikującej się do refundacji dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z CAR/PAC o pacjentki pMMR/MSS**. Proponowana definicja populacji pozostaje w zgodzie ze wskazaniem rejestracyjnym wnioskowanego produktu leczniczego [9] oraz znajduje uzasadnienie kliniczne w wynikach badania rejestracyjnego (RUBY), którego populacja uwzględniała zarówno pacjentki dMMR/MSI-H, jak i pMMR/MSS [10, 80, 81].

6.2. Interwencja

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

UZASADNIENIE:

Interwencja zgodna z ChPL produktu leczniczego Jemperli® [9] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego.

6.3. Komparatory

- Chemioterapia z zastosowaniem CAR i PAC.
- Pembrolizumab w połączeniu z CAR i PAC a następnie terapia podtrzymująca pembrolizumabem
- Durwalumab w połączeniu z CAR i PAC a następnie terapia podtrzymująca durwalumabem z olaparybem

UZASADNIENIE:

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana [82].

Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej terapią z wyboru dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym (pierwszy nawrót) rakiem endometrium jest terapia lekami immunologicznymi podawanymi w skojarzeniu z CTH z zastosowaniem CAR i PAC. Część wytycznych przewiduje także stosowanie wspomnianej CTH bez immunoterapii. Od października 2025 r. u pacjentek pMMR refundacji podlega terapia z zastosowaniem pembrolizumabu (+CAR/PAC a następnie w monoterapii) lub durwalumabu (+CAR/PAC a następnie +olaparyb). Finansowana ze środków publicznych niezmiennie pozostaje także CTH. **Opcje te stanowią więc odpowiednie komparatory dla ocenianego schematu terapeutycznego.**

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanej populacji także trastuzumabu. Terapia ta jest jednak rekomendowana oraz finansowana jedynie u pacjentek z rakiem endometrium o typie molekularnym HER2+ i stanowi u nich opcję pierwszego wyboru, w związku z czym nie będzie zastępowany przez dostarlimab, a zatem nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji. W analizie nie uwzględniono również bewacyzumabu (*off-label*), który – mimo iż jest wymieniany jako rekomendowana opcja w niektórych wytycznych praktyki klinicznej – nie jest refundowany w Polsce w leczeniu raka endometrium.

Dodatkowo, rozważono możliwość uwzględnienia hormonoterapii, radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych jako komparatorów w analizach. Opcje te nie stanowią jednak alternatywy dla wnioskowanej technologii w populacji docelowej. Zarówno leczenie chirurgiczne z lub bez radioterapii, jak i hormonoterapia, stanowią opcje leczenia raka endometrium, jednak stosowane są na innych etapach terapii i w innych sytuacjach klinicznych niż schemat terapeutyczny z zastosowaniem dostarlimabu. Populację objętą niniejszą analizą stanowią pacjentki, które nie kwalifikują się do leczenia radykalnego – zarówno chirurgicznego, jak i radioterapii. Z kolei hormonoterapia w świetle wytycznych praktyki klinicznej może być rozważona jedynie w wybranych przypadkach, zwłaszcza hormonozależnego raka endometrialnego typu *low-grade*, w tym guzów o niewielkich rozmiarach i/lub niskim tempie wzrostu, a zatem kandydatki do hormonoterapii stanowią odrębną grupę chorych niż

populacja docelowa, która w aktualnych warunkach praktyki klinicznej poddana zostałaby terapii CAR i PAC.

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

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective/overall response rate*),
- Odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*),
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*),
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*),
- Przeżycie wolne od drugiej progresji (PFS2, ang. *progression free survival 2*),
- Kolejne linie leczenia,
- Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *Patient-reported outcomes*), w tym jakość życia,
- Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*), ciężkie AE (SAE, ang. *serious adverse events*), AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną

UZASADNIENIE:

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [82], ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

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

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) [82].

W niniejszej analizie uwzględnione zostaną wszystkie kategorie punktów końcowych wskazanych przez AOTMiT. Uwzględnione punkty końcowe były oceniane w badaniu rejestracyjnym dla leku dostarlimab

stosowanego w skojarzeniu z CAR/PAC we wnioskowanej populacji (RUBY) [10, 80, 81]. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były PFS oraz OS, co jest zgodne z rekomendacjami EMA dotyczących oceny produktów o działaniu przeciwnowotworowym [83].

6.5. Metodyka

Metodyka badań uwzględnianych w analizie klinicznej:

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

UZASADNIENIE:

W analizie klinicznej zostaną uwzględnione wszystkie badania pierwotne oraz przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo schematu skojarzonego dostarlimab + CAR/PAC w porównaniu z komparatorem lub umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego w przypadku braku badań bezpośrednich.

7. Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych

7.1. Dostarlimab (Jemperli)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała lek.
Kod ATC: L01FF07 [9].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1, hamującym interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do hamowania czynności limfocytów T (tj. proliferacji, produkcji cytokin i aktywności cytotoksycznej). Dostarlimab powoduje nasilenie odpowiedzi komórkowej ze strony limfocytów T, w tym reakcje immunologiczne, co skutkuje hamowaniem wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1 [9].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub żółty roztwór, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych [9].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Jemperli® w skojarzeniu z CAR i PAC jest wskazany w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentek z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, i które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego [9].

Produkt leczniczy Jemperli® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę [9].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (trójsodowy cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-argininy chlorowodorek, chlorek sodu, polisorbát 80) [9].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

W przypadku stosowania produktu leczniczego Jemperi[®] w skojarzeniu z CAR i RAP zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu, co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie 1000 mg dostarlimabu w monoterapii co 6 tygodni przez wszystkie kolejne cykle. Schemat dawkowania w połączeniu z CAR/PAC przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18.
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperi[®] w skojarzeniu z CAR/PAC

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

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania produktu leczniczego Jemperi[®] w leczeniu raka endometrium (Tabela 19) [9].

Tabela 19.
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperi[®]

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

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Podczas terapii leczenia raka endometrium dostarlimabem nie zaleca się zmniejszania jego dawki. W indywidualnych przypadkach lekarz prowadzący może jednak podjąć decyzję o odroczeniu podania dawki lub całkowitym odstawieniu produktu leczniczego, w sytuacji gdy bezpieczeństwo pacjenta, czy tolerancja leczenia są zagrożone [9].

Sposób podawania: Produkt Jemperi jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Lek należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Produktu leczniczego Jemperi nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego [9].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Identyfikowalność – wymagane jest zapisanie nazwy oraz nr serii podawanego produktu celem poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych;
- Immunologiczne działania niepożądane – mogą wystąpić w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, objawy mogą pojawić się także po zakończeniu leczenia. Immunologiczne działania niepożądane mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie terapii należy wykonywać biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby i tarczycy oraz obserwować pacjenta celem wczesnej identyfikacji i leczenia działań niepożądanych. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, podejmowana jest decyzja o zaprzestaniu leczenia dostarlimabem i dalszym postępowaniu terapeutycznym;
- Immunologiczne zapalenie płuc – należy obserwować pacjenta celem wykrycia objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych należy potwierdzić diagnozę w badaniach radiologicznych i wdrożyć odpowiednie leczenie;
- Immunologiczne zapalenie okrężnicy – pacjentki powinny być monitorowane pod kątem objawów i odpowiednio leczone w przypadku wystąpienia immunologicznego zapalenia okrężnicy (modyfikacja leczenia, kortykosteroidy, leki przeciwbiegunkowe);
- Immunologiczne zapalenie wątroby – w trakcie podawania dostarlimabu należy okresowo monitorować pacjenta pod kątem zmian czynności wątroby i wdrożyć odpowiednie postępowanie terapeutyczne w przypadku ich wystąpienia;
- Endokrynopatie immunologiczne – w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzyca typu 1. i niedoczynność nadnerczy, mogą rozwinąć się u pacjenta przyjmującego dostarlimab. Należy obserwować pacjenta pod kątem objawów i leczyć w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych;
- Immunologiczne zapalenie nerek – ewentualne zmiany czynności nerek w trakcie leczenia dostarlimabem, powinny być wykryte, a sposób leczenia powinien zostać właściwie zmodyfikowany;
- Wysypka immunologiczna – w tym pemfigoid, może wystąpić podczas przyjmowania dostarlimabu, dodatkowo opisywano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1; Należy zachować ostrożność w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu skórnych działań niepożądanych w historii pacjentki wcześniej leczonej innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi;
- Ból stawów o podłożu immunologicznym – należy potwierdzić w przypadku wystąpienia objawów, a następnie zmodyfikować leczenie dostarlimabem i podać kortykosteroidy;
- Inne immunologiczne działania niepożądane – m.in. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzycowa kwasica ketonowa.

Dodatkowo istnieje ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych. U pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych istnieje ryzyko zgonu i innych ciężkich powikłań;

- Reakcje związane z infuzją – w przypadku wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia;
- Pacjentki wykluczone z udziału w badaniach klinicznych - po dokładnym rozważeniu potencjalnego zwiększonego ryzyka, dostarlimab może być stosowany z odpowiednim postępowaniem medycznym u tych pacjentek;
- Zawartość sodu - Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 500 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [9].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie dostarlimabu wiązało się najczęściej z immunologicznymi działaniami niepożądanymi. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiła po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu dostarlimabu. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dostarlimabem [9]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Terapia w skojarzeniu z CTH		
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy ^a	Bardzo często
	Nadczynność tarczycy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieinfekcyjne zapalenie płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie okrężnicy ^b	Często
	Zapalenie trzustki	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^c	Bardzo często
	Suchość skóry	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często
W monoterapii		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ^d	Bardzo często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy ^e	Bardzo często
	Nadczynność tarczycy	Często
	Niedoczynność nadnerczy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieinfekcyjne zapalenie płuc	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Zapalenie okrężnicy ^f ,	Często
	Zapalenie trzustki ^g	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby ^h	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Bardzo często
	Wysypka ⁱ	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Bardzo często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Dreszcze	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Często

a) w tym zapalenie tarczycy i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy; b) w tym zapalenie okrężnicy (w skojarzeniu z CTH) i zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy obserwowane w trwających badaniach nad dostarlimabem w skojarzeniu; c) w tym wysypka i wysypka plamisto-grudkowa; d) w tym niedokrwistość i autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna; e) w tym niedoczynność tarczycy i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy; f) w tym zapalenie okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz immunologiczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy; g) w tym zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki; h) w tym zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i cytoliza hepatocytów; i) w tym wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, rumień, wysypka plamista, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, rumień wielopostaciowy, toksyczność skórna, wykwity polekowe, toksyczne wykwity skórne, wysypka złuszcząca i pemfigoid

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Ireland Limited [9].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023 r. [9].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Jemperli® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [63].

7.2. CTH

7.2.1. Paklitaksel (Paclitaxel Kabi[®], Paclitaxel-Ebewe[®], Paclitaxelum Accord[®])

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe (Alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy). Kod ATC: L01CD01 [84–86].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Paklitaksel jest lekiem przeciwmikrotubulowym, promującym budowę mikrotubul z dimerów tubuliny i stabilizującym mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. W wyniku tej stabilizacji następuje zahamowanie normalnej dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubul, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i mitozy komórki. Poza tym, PAC wywołuje tworzenie zaburzonych formacji lub „pęczków” mikrotubul przez cały cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubul w czasie mitozy [84–86].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [84–86].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Paklitaksel jest wskazany do stosowania w CTH:

- raka jajnika – I rzutu w skojarzeniu z cisplatyną oraz II rzutu;
- raka piersi – w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu wstępnym w skojarzeniu z antracyklinami lub z trastuzumabem lub w monoterapii w zależności od wskazań;
- zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca – w skojarzeniu z cisplatyną;
- mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS – w stadium zaawansowanym, gdy uprzednia terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna [84–86].

Dokładny opis wskazań dla poszczególnych produktów leczniczych dostępny w ChPL [84–86].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (zwłaszcza na makroglicerol rycynoleinian). Ciąża lub okres karmienia piersią. Neutropenia (liczba neutrofilów przed leczeniem $<1500/\text{mm}^3$) [84–86].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Jedynie doświadczony onkolog może zaordynować podanie PAC w wyspecjalizowanym ośrodku. Powszechną praktyką jest premedykacja kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H₂. Paklitaksel podawany jest dożylnie (i.v., ang. *intravenous*) przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Zalecany sposób dawkowania w zależności od wskazań dostępny jest w ChPL [84–86].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości – natychmiast przerwać podanie PAC i wdrożyć leczenie objawowe. Nie należy ponownie podawać pacjentowi PAC;
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego – regularnie wykonywać morfologię krwi w trakcie trwania terapii i nie podawać PAC pacjentom, u których liczba neutrofilii $<1500/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $<100\,000/\text{mm}^3$ (w ChPL wyszczególniono odrębne wartości dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego);
- Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca – zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Podczas leczenia PAC w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca;
- Ciężka neuropatia obwodowa – zaleca się zmniejszenie dawki PAC w kolejnych cyklach leczenia o 20%;
- Śródmiąższowe zapalenie płuc – ryzyko jest zwiększone przy stosowaniu PAC w skojarzeniu z RTH;
- Zwiększone ryzyko toksyczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (może pojawić się zwiększona mielosupresja). Nie należy podawać PAC pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy – w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia PAC mogą pojawić się objawy ciężkiej lub uporczywej biegunki;
- Działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne – konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji podczas i do 6 mies. po zakończeniu leczenia PAC;
- Zawartość alkoholu – 393 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml;
- Zawartość rycynooleinianu makroglicerolu – może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości [84–86].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często ($>1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PAC [84–86]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ^a	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności szpiku	Bardzo często
	Neutropenia	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często
	Małopłytkowość	Bardzo często
	Leukopenia	Bardzo często
	Krwawienie	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Łagodne reakcje nadwrażliwości ^b	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Neurotoksyczność ^c	Bardzo często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
	Przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów i mięśni	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania	Często
Badania diagnostyczne	Znaczne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy zasadowej	Często

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

STATUS REJESTRACYJNY

W Polsce dostępne są trzy produkty lecznicze, których substancja czynna to PAC (Tabela 22).

Tabela 22.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest PAC [84–86]

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

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe oraz Paclitaxelum Accord są refundowane w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [63].

7.2.2. Karboplatyna (Carboplatin Accord®, Carboplatin-Ebewe®, Carbomedac®)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA02 [87–89].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Karboplatyna jest nieorganicznym kompleksem metalu ciężkiego, zawierającym centralny atom platyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny drugiej generacji, o potwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej. Karboplatyna posiada podobne właściwości biochemiczne do cisplatyny, polegające głównie na indukcji wytwarzania wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, które modyfikują strukturę i zaburzają syntezę DNA [87–89].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny do lekko jasnożółtego roztwór, wolny od cząstek stałych [87–89].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

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

- raka jajnika, pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowanym, podczas leczenia I rzutu, a także gdy wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne – w terapii II rzutu;
- drobnokomórkowego raka płuca [87–89].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (ocena korzyści względem ryzyka dla pacjenta), ciężkie zahamowanie czynności szpiku, krwawiące guzy, istotne klinicznie krwawienie, jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze, ciężka reakcja alergiczna na CAR lub inne związki zawierające platynę w przeszłości, ciąża i okres karmienia piersią, zaburzenia słuchu [87–89].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Karboplatyna podawana jest i.v., pod kontrolą lekarza specjalisty, w dawce ustalonej w zależności od tego czy pacjent był wcześniej leczony, czy planowana jest monoterapia, czy leczenie w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi oraz z uwzględnieniem czynności nerek pacjenta. Opis dostępny w ChPL [87–89].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy – należy regularnie wykonywać morfologię krwi obwodowej podczas leczenia CAR i co do zasady nie powtarzać podawania kolejnych kursów wstrzyknięć CAR do czasu, gdy liczba leukocytów, neutrofilii i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych;
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego – często obserwowana jest niedokrwistość, może wystąpić niedokrwistość hemolityczna, a nawet zespół hemolityczno-mocznicowy;
- Wtórna białaczka – może wystąpić po kilku latach od zakończenia leczenia CAR;
- Choroba wątroby i dróg żółciowych – zalecana jest obserwacja pacjenta pod kątem zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego;
- Nefrotoksyczność – należy monitorować czynność nerek;
- Neurotoksyczność (obwodowy układ nerwowy) – szczególnie u pacjentów > 65 r.ż. i u wcześniej leczonych cisplatyną, zwykle ogranicza się do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych;
- Ośrodkowy układ nerwowy/ słuch i wzrok – zaleca się przeprowadzanie rutynowych badań neurologicznych oraz badań słuchu. Karboplatyna może powodować skumulowaną ototoksyczność;
- Mutagenność i karcynogenność;
- Zespół rozpadu guza – należy obserwować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem tj. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych;
- Reakcje nadwrażliwości – bardzo często mogą wystąpić reakcje alergiczne na CAR, wymagające przerwania perfuzji i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego;
- Wpływ na przewód pokarmowy – zalecana jest premedykacja ze względu na działanie emetogenne CAR;
- Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii – może przebiegać z drgawkami, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, splątaniem, utratą wzroku i innymi zaburzeniami widzenia i zaburzeniami neurologicznymi, rozpoznawany w oparciu o wynik rezonansu magnetycznego;
- Pacjenci w podeszłym wieku – większe ryzyko ciężkiej małopłytkowości oraz częstsze przypadki niewydolności nerek;

- Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek – należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących CAR [87–89].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia CAR [87–89]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Bardzo często
	Neutropenia	Bardzo często
	Leukopenia	Bardzo często
	Anemia	Bardzo często
	Krwotok	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^a	Często
	Reakcje rzekomoanafilaktyczne ^b	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa	Często
	Parestezje	Często
	Oslabienie głębokich odruchów ścięgniastych	Często
	Zaburzenia czucia	Często
	Zmiany smaku	Często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ototoksyczność	Często
Zaburzenia serca	Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaburzenia oddychania	Często
	Choroba tkanki śródmiąższowej płuc	Często
	Skurcz oskrzeli	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Ból brzucha	Bardzo często
	Biegunka	Często
	Zaparcia	Często
	Zaburzenia ze strony błony śluzowej	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Często
	Zaburzenia skórne	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	Bardzo często
	Zaburzenia układu moczowo-płciowego	Często
	Hiperurykemia	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,	Bardzo często
	Nieprawidłowy wynik badań czynnościowych wątroby	Bardzo często
	Zmniejszone stężenie sodu, potasu, wapnia i magnezu we krwi	Bardzo często
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Często
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często
	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Często

a) w tym: wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd; b) w tym: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli.

STATUS REJESTRACYJNY

W ramach CTH w Polsce, dostępne są trzy produkty lecznicze, które przedstawiono w Tabeli 24 ze wskazaniem podmiotu odpowiedzialnego i daty pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tabela 24.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest CAR [87–89]

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

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Karboplatyna jest refundowana w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [63].

7.3. Pembrolizumab (Keytruda)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02 [90]

MECHANIZM DZIAŁANIA

Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8 [90].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Przedstawiono wyłącznie wskazanie związane z wnioskowaną populacją (rak endometrium).

Rak endometrium

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 [90].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL [90].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów [90].

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz ChPL) [90].

Badanie na obecność MSI/MMR

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym Keytruda na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu (patrz ChPL) [90].

Dawkowanie

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

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz ChPL stosowanych jednocześnie produktów leczniczych [90].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [90].

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz ChPL) [90].

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Keytruda. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego Keytruda w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w tabeli poniżej [90].

Tabela 25.
Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Keytruda [90]

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny >1,5 do ≤3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a
	Stopień ≥3 ze stężeniami kreatyniny >3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub > 13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3.	U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
Zapalenie wątroby	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a
	Stopień ≥ 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień	Zakończyć
Reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, Stevens-Johnson syndrome) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, toxic epidermal necrolysis)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a
	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć
Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1 ^a
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4. Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4. Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4	Zakończyć
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Reakcje związane z infuzją dożylną	Stopnie 3 lub 4	Zakończyć

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

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego Keytruda w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3., chyba że w tabeli (Tabela 25) stwierdzono inaczej [90].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz ChPL) [90].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz ChPL) [90].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz ChPL) [90].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Keytruda u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z czerniakiem lub z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w ChPL [90].

Sposób podawania

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

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz ChPL [90].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu [90].

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń [90].

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie [90].

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych [90].

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

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania

niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz ChPL) [90].

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz ChPL) [90].

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3 (patrz ChPL). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego [90].

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz ChPL) [90].

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

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

kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz ChPL) [90].

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy [90].

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej [90].

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki (patrz ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz ChPL). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów [90].

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz ChPL). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz ChPL) [90].

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu

należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów [90].

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz ChPL) [90].

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz ChPL) [90].

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (patrz ChPL). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz ChPL) [90].

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy [90].

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego (patrz ChPL) [90].

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

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka

kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej. Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz ChPL) [90].

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu [90].

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz ChPL). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych [90].

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz ChPL) [90].

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne; oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3.

wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce > 10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny > 1,5 x GGN, AspAT, AlAT > 2,5 x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone [90].

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (patrz ChPL) [90].

Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania [90].

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy Keytruda muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Keytruda. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę ostrzeżeń dla pacjenta [90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego [90].

Pembrolizumab w monoterapii (patrz ChPL)

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania

niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (n=1480) wynosiła 36,1% wszystkich stopni nasilenia i 8,9% stopni nasilenia 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami (n=5375) wynosiła 24,2% wszystkich stopni nasilenia i 6,4% stopni nasilenia 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego [90].

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (patrz ChPL)

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego [90].

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 3123 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (55%), nudności (54%), zmęczenie (38%), neutropenia (36%), zaparcia (35%), łysienie (35%), biegunka (34%), wymioty (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej tylko chemioterapię [90].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli (Tabela 26) przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić

podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego [90].

Tabela 26.
Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [90]

Kategoria	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	-	-
Często	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość	Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia
Często	Trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	Gorączka, neutropeniczna, limfopenia
Niezbyt często	Leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Eozynofilia
Rzadko	Niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, limfocytopenia, hemofagocytarna	Niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	Reakcja związana z infuzją dożylną	Reakcja związana z infuzją dożylną
Niezbyt często	Sarkoidoza	
Rzadko		Sarkoidoza
Częstość nieznana	Odrzucenie przeszczepionego narządu łitego	
Zaburzenia endokrynologiczne		
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy	Niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy	Zapalenie przysadki mózgowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
Często	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 1
Zaburzenia psychiczne		
Bardzo często	-	Bezsenność
Często	Bezsenność	-

Kategoria	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo	Ból głowy	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
Często	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	Letarg, zaburzenia smaku
Niezbyt często	Epilepsja	Epilepsja
Rzadko	Zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, zapalenie rdzenia kręgowego, zespół miasteniczny, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)	Zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré
Zaburzenia oka		
Często	Suchość oczu	Suchość oczu
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka	-
Rzadko	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca		
Często	Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	-	-
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	-	Zapalenie naczyń
Rzadko	Zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Często	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaparcia
Często	Zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka
Niezbyt często	Zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, owrzodzenie przewodu pokarmowego
Rzadko	Perforacja jelita cienkiego	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	-	Zapalenie wątroby
Niezbyt często	Zapalenie wątroby	-
Rzadko	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Wysypka, świąd	Łysienie, wysypka, świąd

Kategoria	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią
Często	Ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo, wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna	Ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry
Niezbyt często	Łuszczyca, rogowacenie liszajowate, grudki, zmiana koloru włosów	Łuszczyca, wyprysk, rogowacenie liszajowate, wysypka trądzikopodobna, bielactwo
Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty	Rumień guzowaty, grudki, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów	Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Często	Bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów	Zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów
Niezbyt często	Zapalenie pochewki ścięgna	Zapalenie pochewki ścięgna
Rzadko	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często	-	Ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	Zapalenie nerek	Zapalenie nerek
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka	Zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk
Często	Objawy grypopodobne, dreszcze	Objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Hiperkalcemia, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy	Zwiększenie aktywności amylazy

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandia [90]

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17 lipca 2015 r. [90]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Refundowany w ramach Programu Lekowego B.148 [63].

7.4. Durwalumab (Imfinzi)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

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 [91].

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 mikrośrodkowisku 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 [91].

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 [91].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

120 mg/2,4 ml

500 mg/10 ml

1 fiołka

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Przedstawiono wyłącznie wskazanie związane z wnioskowaną populacją (rak endometrium).

Rak endometrium

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:

- produktem Imfinzi w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów,
- produktem Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów [91].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną ChPL [91].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym [91].

Badanie statusu zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów) 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 ChPL) [91].

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii i produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu skojarzonym podano w tabeli (Tabela 27). Produkt leczniczy Imfinzi jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę [91].

W przypadku podawania leku Imfinzi w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych w celu uzyskania dalszych informacji [91].

Tabela 27.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu skojarzonym

Wskazanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Imfinzi	Czas trwania leczenia
Leczenie skojarzone		
Rak endometrium	1 120 mg w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem co 3 tygodnie (21 dni) przez minimum 4 do 6 cykli, a następnie Imfinzi w dawce 1 500 mg ^a co 4 tygodnie w monoterapii (pacjentki dMMR) lub w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę (pacjentki pMMR)	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności

a) 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 wzrośnie do wartości powyżej 30 kg.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zająć konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji [91].

Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i działań niepożądanych niemających podłoża immunologicznego opisano w tabeli (Tabela 28; w ChPL pełne zalecenia dotyczące postępowania, informacje dotyczące monitorowania i oceny) [91].

Tabela 28.

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/śródmiażdżowa choroba płuc o podłożu immunologicznym	Stopień 2.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 3. lub 4	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	Aktywność AIAT lub AspAT > 3 - ≤ 5 x GGN lub bilirubina całkowita > 1,5 - ≤ 3 x GGN	Wstrzymać podawanie leku
	Aktywność AIAT lub AspAT > 5 - ≤ 10 x GGN	Wstrzymać podawanie produktu Imfinzi oraz przerwać i nie wznowiać leczenia tremelimumabem (w stosownych przypadkach)
	Współwystępujące aktywność AIAT lub AspAT > 3 x GGN i bilirubina całkowita > 2 x GGN ^b	Przerwać leczenie i nie wznowiać
	Aktywność AIAT 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	AIAT lub AspAT > 2,5 - ≤ 5 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN	Wstrzymać podawanie
	AIAT lub AspAT > 5-7 x wartość początkowa i ≤ 20 x GGN lub jednocześnie AIAT 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 wznowiać podawania tremelimumabu (w stosownych przypadkach).

	AIAT 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 ^d
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Perforacja jelita ^e	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
Zapalenie mięśni/zapalenie wielomięśniowe o podłożu immunologicznym/rabdomioliza	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku ^f
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznawiać
Reakcje związane z infuzją	Stopień 1. lub 2.	Przerwać lub zmniejszyć szybkość infuzji
	Stopień 3. lub 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 wznowiać
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym ^g	Stopień 2. lub 3.	Wstrzymać podawanie leku
	Stopień 4.	Przerwać leczenie i nie wznowiać
Działania niepożądane o podłożu innym niż immunologiczne		
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (ang. pure red cell aplasia, PRCA) ^h	Dowolny stopień	Przerwać leczenie i nie wznowiać
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 wznowiać ⁱ

a) Common Terminology Criteria for Adverse Events, powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.03. AIAT: 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 AIAT bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny.

c) Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność AspAT i AIAT 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) Należy przerwać leczenie i nie wznowiać podawania tremelimumabu w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.; jednakże leczenie durwalumabem można wznowić po ustąpieniu zdarzenia.

e) Działanie niepożądane jest związane wyłącznie z leczeniem produktem Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem.

f) Należy przerwać leczenie lekiem Imfinzi i nie wznowiać go, jeżeli działanie niepożądane nie zmniejszy się do ≤ Stopnia 1. w czasie do 30 dni lub jeżeli wystąpią oznaki niewydolności oddechowej.

g) W tym małopłytkowość immunologiczna, zapalenie trzustki, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna.

h) 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.

i) 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.

W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie leku Imfinzi i (lub) tremelimumab i podać kortykosteroidy (patrz 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 ≤ 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 [91].

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie jest wymagane (patrz ChPL) [91].

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 ChPL) [91].

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 ChPL) [91].

Dzieci i młodzież

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 [91].

Obecnie dostępne dane opisano w ChPL.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Imfinzi jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnej przez 1 godzinę (patrz ChPL).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz ChPL [91].

Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią

Gdy Imfinzi jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy podać produkt Imfinzi przed podaniem chemioterapii w tym samym dniu [91].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Informacje o zalecanych modyfikacjach leczenia można znaleźć w tabeli (Tabela 28).

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 [91].

Identyfikowalność

Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii produktu podanego pacjentowi [91].

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi, produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem, produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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). 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 [91].

Zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc

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 badanego leczenia, 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%). W badaniu AEGEAN u pacjentów otrzymujących radioterapię pooperacyjną (ang. *post-operative radiotherapy*, PORT) zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 10 (33,3%) pacjentów z grupy leczonej produktem Imfinzi oraz u 3 (11,1%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo, w tym u 2 pacjentów w maksymalnie 3. stopniu nasilenia (6,7%) w grupie leczonej produktem leczniczym Imfinzi [91].

W badaniu ADRIATIC u pacjentów, którzy ukończyli chemioradioterapię w ciągu 1 do 42 dni poprzedzających rozpoczęcie badanego leczenia zapalenie płuc lub popromienne zapalenie płuc wystąpiło u 100 (38,2%) pacjentów w grupie leczonej produktem Imfinzi oraz u 80 (30,2%) pacjentów z grupy placebo, w tym odnotowano zdarzenia stopnia 3. (3,1% w por. z 2,3%) i stopnia 5. (0,4% w por. z 0,0) [91].

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 ChPL [91].

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz 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 monitorowanie na podstawie oceny klinicznej. Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym powinno być leczone zgodnie z zaleceniami zawartymi w 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 [91].

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie jelita grubego lub biegunka o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz 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 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 [91].

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 lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy o podłożu immunologicznym; niedoczynność tarczycy może wystąpić po nadczynności tarczycy (patrz 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. 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 [91].

Niewydolność kory nadnerczy o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki niewydolności kory nadnerczy o podłożu immunologicznym (patrz 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 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 [91].

Cukrzyca typu 1 o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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 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 ChPL. Leczenie insuliną można rozpocząć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w przypadku zdarzeń stopnia od 2. do 4 [91].

Zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie przysadki lub niedoczynność przysadki o podłożu immunologicznym (patrz 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. 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 [91].

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowało zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zdefiniowane jako wymagające podania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i bez wyodrębnionej innej przyczyny (patrz 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 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 [91].

Wysypka o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią 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 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. 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 [91].

Zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi lub produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym, które może być śmiertelne (patrz ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w 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 [91].

Zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imfinzi w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią lub w skojarzeniu z chemioterapią występowały przypadki zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym (patrz ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia trzustki o podłożu immunologicznym oraz leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL [91].

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 lub w skojarzeniu z chemioterapią obserwowano następujące działania niepożądane o podłożu

immunologicznym: miastenia, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe, rabdomioliza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrégo, trombocytopenia o podłożu immunologicznym, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie błony naczyniowej oka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i polimialgia reumatyczna (patrz ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w 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 [91].

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 lub w skojarzeniu z chemioterapią (patrz ChPL). W przypadku reakcji związanych z infuzją należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w 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 [91].

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 [91].

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 ChPL). Jeśli występowanie PRCA zostanie potwierdzone, leczenie produktem Imfinzi i olaparybem należy zakończyć [91].

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 [91].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Imfinzi w monoterapii

Bezpieczeństwo produktu Imfinzi stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 642 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt Imfinzi podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie. Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,1%), biegunka (15,1%), wysypka (15,0%), ból stawów (12,4%), gorączka (12,5%), ból brzucha (11,8%), zakażenia górnych dróg oddechowych (11,8%), świąd (11,1%) oraz niedoczynność tarczycy (11,6%). Najczęstszymi (>2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) było zapalenie płuc (3,4%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,5%). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były zapalenie pęcherzyków płucnych (1,1%) i zapalenie płuc (0,8%) [91].

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,1% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,3%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,0%) [91].

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Imfinzi podawanego w monoterapii pacjentom leczonym z powodu HCC opiera się na danych pochodzących od 492 pacjentów i było ono spójne z ogólnym profilem bezpieczeństwa w puli pacjentów otrzymujących produkt Imfinzi w monoterapii (N = 4 642). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AIAT (20,3%), ból brzucha (17,9%), biegunka (15,9%), świąd (15,4%) oraz wysypka (15,2%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AIAT (8,1%) oraz ból brzucha (2,2%) [91].

Leczenie produktem Imfinzi zakończono z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AIAT (0,8%) i zapalenie wątroby (0,6%) [91].

Podawanie produktu Imfinzi zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 11,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do opóźnienia lub przerwania podawania było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AIAT (5,9%) [91].

Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1 769 pacjentów uczestniczących w 5 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN i NIAGARA). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (41,7%), niedokrwistość (40,8%), nudności (40,1%), uczucie zmęczenia (39,6%), zaparcia (29,7%), zmniejszone łaknienie (22,2%), małopłytkowość (21,5%), łysienie (19,7%), wysypka (19,7%), biegunka (18,2%), wymioty (16,8%), ból brzucha (16,7%), neuropatia obwodowa (16,3%), leukopenia (14,8%), gorączka (14,0%), świąd (13,0%), niedoczynność tarczycy (11,9%), ból stawów (11,5%), kaszel/kaszel mokry (11,0%), i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,7%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (25,2%), niedokrwistość (13,7%), małopłytkowość (6,9%), leukopenia (4,5%), uczucie zmęczenia (2,8%), zapalenie płuc (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%) [91].

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 6,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: wysypka (0,7%), zapalenie płuc (0,7%) i uczucie zmęczenia (0,6%) [91].

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 29,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (12,6%), małopłytkowość (4,5%), niedokrwistość (3,9%) i leukopenia (2,1%) [91].

Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę opiera się na danych uzyskanych od 238 pacjentek z rakiem endometrium. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (61,8%), nudności (54,6%), uczucie zmęczenia (54,2%), neuropatia obwodowa (51,7%), łysienie (50,8%), neutropenia (39,5%), zaparcie (32,8%), małopłytkowość (29,8%), biegunka (28,2%), wymioty (25,6%), artralgia (24,4%), wysypka (23,5%), ból brzucha (23,5%), zmniejszone łaknienie (23,1%) i leukopenia (20,2%) [91].

Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE były: neutropenia (25,2%), niedokrwistość (23,5%), leukopenia (6,7%), małopłytkowość (5,9%), uczucie zmęczenia (5,5%), gorączka neutropeniczna (3,4%), nudności (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej / zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%) i neuropatia obwodowa (2,5%) [91].

Podawanie produktu Imfinzi zakończono u 4,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (1,7%) [91].

Podawanie produktu Imfinzi przerwano u 38,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: niedokrwistość (13,4%), małopłytkowość (11,8%), neutropenia (10,1%), leukopenia (2,9%), niedoczynność tarczycy (2,1%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,1%) [91].

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli (Tabela 29) przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imfinzi w monoterapii (N=4 642), u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią (N=1 769) oraz u pacjentów leczonych produktem Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem Imfinzi w skojarzeniu z olaparybem (chemioterapia oparta na pochodnych platyny + Imfinzi + olaparyb) (N=238). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości [91].

Tabela 29.
Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi

Kategoria	Imfinzi w monoterapii	Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią	CTH oparta na pochodnych platyny + Imfinzi + olaparyb
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	Zapalenie płuc, grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej	Zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej
Niezbyt często	-	Kandydoza jamy ustnej, grypa	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	-	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość
Często	-	Gorączka neutropeniczna	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, gorączka neutropeniczna, limfopenia
Niezbyt często	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym	Pancytopenia	Pancytopenia
Rzadko	-	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym	-

Kategoria	Imfinzi w monoterapii	Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią	CTH oparta na pochodnych platyny + Imfinzi + olaparyb
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	-	-	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, cukrzyca typu 1	Niedoczynność kory nadnerczy, cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, zapalenie tarczycy	-
Rzadko	Moczoówka prosta	-	-
Zaburzenia oka			
Niezbyt często	-	Zapalenie błony naczyniowej oka	Zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	-	Zmniejszone łaknienie	Zmniejszone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	-	Neuropatia obwodowa	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy, ból głowy, zmiana odczuwania smaku
Niezbyt często	Miastenia, zapalenie mózgu	Miastenia	-
Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Zapalenie mózgu	-
Nieznana	Zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	-	-
Zaburzenia naczyniowe			
Często	-	-	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie żył
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego	Zapalenie mięśnia sercowego	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry, duszność
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych, dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych, dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych, dysfonia
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha	Biegunka, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty	Biegunka, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej
Często	-	Zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego	Niestrawność, zapalenie jelita grubego

Kategoria	Imfinzi w monoterapii	Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią	CTH oparta na pochodnych platyny + Imfinzi + olaparyb
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego, zapalenie trzustki	Zapalenie trzustki	-
Rzadko	Celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	Celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej
Często	Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej	Zapalenie wątroby	-
Niezbyt często	-	-	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Wysypka, świąd	Wysypka, łysienie, świąd	Wysypka, łysienie, świąd
Często	Nocne poty	Zapalenie skóry	Zapalenie skóry
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid	Pemfigoid, nocne poty, łuszczyca	Nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Artralgia	Artralgia	Artralgia, ból mięśni
Często	Ból mięśni	Ból mięśni	-
Niezbyt często	Zapalenie mięśni, zapalenie stawów o podłożu immunologicznym	Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśni	Zapalenie mięśni
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe, polimialgia reumatyczna	Polimialgia reumatyczna	Polimialgia reumatyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często	-	-	Zwiększenie stężenia kreatyniny
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie nerek	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Gorączka	Gorączka, uczucie zmęczenia	Gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk tkanek obwodowych
Często	Obrzęk tkanek obwodowych	Obrzęk tkanek obwodowych	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	Reakcja związana z infuzją	Reakcja związana z infuzją	Reakcja związana z infuzją

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu dostarlimabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym.

Terminy przedstawione w tabeli oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie. Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Szwecja

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21 września 2018 r. [91]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Refundowany w ramach Programu Lekowego B.148 [63].

7.5. Olaparyb (Lynparza)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XK01 [92].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*; 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. *new hormonal agents*; NHA) [92].

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. *base excision repair*; BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, 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 [92].

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 [92].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

56 tabletek powlekanych

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Przedstawiono wyłącznie wskazanie związane z wnioskowaną populacją (rak endometrium).

Rak endometrium

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 [92].

PRZECIWSKAZANIA

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

Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz ChPL) [92].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [92].

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 ChPL) [92].

W przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach BRCA1/2 należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne zgodnie z lokalnymi regulacjami [92].

Dawkowanie

Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg [92].

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 tabletki 100 mg [92].

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 ChPL). Należy zapoznać się z pełną informacją o durwalumabie [92].

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 [92].

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze [92].

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 ChPL).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletka 150 mg i jedna tabletka 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).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku [92].

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 ChPL) [92].

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki [92].

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 [92].

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 ChPL). 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 [92].

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 ChPL) [92].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań 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 ChPL) i (lub) niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA) [92].

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 ChPL) [92].

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 tygodniach od przerwania 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 [92].

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

Zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML) występowała u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza (patrz ChPL). Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny, byli bardziej narażeni na wystąpienie MDS/AML. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do > 4 lat [92].

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 [92].

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, 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 ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani [92].

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych (patrz ChPL). 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 [92].

Hepatotoksyczność

Odnotowano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów leczonych olaparybem (patrz 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 [92].

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 [92].

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 ChPL) [92].

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz ChPL). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz ChPL) [92].

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 ChPL) [92].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność [92].

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $>2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (14%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (2%) i małopłytkowość (2%) [92].

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%) [92].

Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika, w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego lub w skojarzeniu z durwalumabem po leczeniu durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą

na pochodnych platyny z powodu raka endometrium, profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii [92].

Gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57% pacjentów oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem i placebo odpowiednio u 21% i 6% pacjentów [92].

Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu to niedokrwistość (21,7%), nudności (9,5%), uczucie zmęczenia/astenia (5,4%), wymioty (3,7%), neutropenia (3,6%), małopłytkowość (3,0%) i biegunka (2,6%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,7%), nudności (3,6%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%) [92].

Gdy lek był stosowany w skojarzeniu z abirateronem, zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 50,7% pacjentów oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem i placebo odpowiednio u 19,0% i 8,8% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu to niedokrwistość (17,1%), uczucie zmęczenia/astenia (5,5%), nudności (4,1%), neutropenia (3,4%), wymioty (2,3%), biegunka (2,1%) oraz zdarzenia zakrzepicy żyłnej (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (4,5%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,3%) [92].

Gdy lek był stosowany w skojarzeniu z durwalumabem po leczeniu durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 59,9% pacjentów oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem u 10,9% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu to niedokrwistość (20,8%), nudności (8,3%), neutropenia (7,3%), uczucie zmęczenia/astenia (5,7%), małopłytkowość (4,2%), wymioty (4,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (3,1%), leukopenia (3,1%) i zmniejszony apetyt (2,6%), biegunka (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem to niedokrwistość (3,6%) i neutropenia (1%) [92].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 4 499 pacjentów z guzami litymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce [92].

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*; SOC) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w tabeli (Tabela 30). W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania,

a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych) [92].

Tabela 30.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego Lynparza

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Niezbyt często	Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa	Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia	Niedokrwistość
Często	Limfopenia, małopłytkowość	Neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
Niezbyt często	Nadwrażliwość	-
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy	Nadwrażliwość
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	-
Częstość nieznana	Polekowe uszkodzenie wątroby	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	-
Niezbyt często	-	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	-
Niezbyt często	-	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Kaszela, duszność	-
Często	-	Duszność
Niezbyt często	Zapalenie płuc	Kaszel, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność	-
Często	Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	Wymioty, nudności
Niezbyt często	-	Zapalenie jamy ustnej, biegunka
Rzadko	-	Niestrawność, ból w nadbrzuszu

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Często	Wysypka	-
Niezbyt często	Zapalenie skóry	Wysypka
Rzadko	Rumień guzowaty	Rumień guzowaty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	-
Często	-	Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne		
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-
Niezbyt często	Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	-
Rzadko	-	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia naczyniowe		
Często	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Terminy przedstawione w tabeli oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie. Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL.

Tabela 31.

Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym z produktem Lynparza stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE)	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Często	Często

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16 grudnia 2014 r. [92]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Refundowany w ramach Programów Lekowych: B.9, B.50, B.56, B.85, B.148 [63].

8. Bibliografia

1. Z rakiem trzonu macicy można skutecznie walczyć. Onkologia 2023 – perspektywy. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/325996,z-rakiem-trzonu-macicy-mozna-skutecznie-walczy> (17.2.2025).
2. Morga J. (2022) Eksperci: w Polsce rośnie liczba zgonów kobiet z powodu raka trzonu macicy. pap.pl, Dostęp: <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1412772%2CEksperci-w-polsce-rosnie-liczba-zgonow-kobiet-z-powodu-raka-trzonu-macicy> (18.2.2025).
3. Polskie pacjentki nie muszą umierać na raka trzonu macicy. Zdrowie Kobiety 2023. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/319943,polskie-pacjentki-nie-musza-umierac-na-raka-trzonu-macicy> (17.2.2025).
4. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (wybrano filtry typ nowotworu: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (17.7.2025).
5. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (12.12.2025).
6. Yang L, Yuan Y, Zhu R, Zhang X. (2023) Time trend of global uterine cancer burden: an age-period-cohort analysis from 1990 to 2019 and predictions in a 25-year period. *BMC Women's Health* 23(1):384.
7. SMC - Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/> (14.2.2025).
8. NICE. (2022) Single Technology Appraisal - Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. Appraisal Committee Meeting – 2 November 2021, 1st Committee meeting. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/documents/committee-papers> (17.2.2025).
9. (2025) ChPL Jemperli (dostarlimab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf (20.2.2025).
10. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, et al. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 388(23):2145–2158.
11. Huvila J, McAlpine J. (2024) Endometrial cancer: Pathology and classification - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification> (17.2.2025).
12. Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwińska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidziński M, Sawicki W. (2023) The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *JCM* 12(4):1480.
13. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J. (2013) Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf (20.2.2025).
14. (2021) Nowotwór trzonu macicy - Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/rak-trzonu-macicy/> (18.2.2025).
15. Klemba A, Kukwa W, Bartnik E, Krawczyk T, Szczyńska A, Golik P, Czarnecka AM. (2008) [Molecular biology of endometrial carcinoma]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 62:420–432.
16. Blecharz P, Szymański P. (2021) Rak endometrium - Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/99421> (18.2.2025).
17. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:1–17.
18. ICD-10. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. WHO Dostęp: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (18.2.2025).
19. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en> (21.2.2025).
20. Ministerstwo Zdrowia. (2021) Ruszają prace nad opracowaniem polskiej wersji klasyfikacji ICD-11. Dostęp: https://www.zdrowie.gov.pl/aktualnosc-3879-ruszaja-prace_nad_opracowaniem_polskiej.html (16.2.2025).
21. Śmigiel R, Stembalska A, Stal A, Jonkisz A, Trusewicz A, Dobosz T, Grzebieniak Z, Sasiadek M. (2006) The microsatellite instability in patients with colon cancer treated in Lower Silesia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 15:29–36.

22. Endometrial cancer statistics. wcrf.org, Dostęp: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/> (15.2.2025).
23. WHO. Cancer Today. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (20.2.2025).
24. Władysław M, Chudecka-Głaz A, Łacko A, Nowakowski A, Kostrzeńska K, Jakubiak R, Plisko R. (2021) Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne. Warszawa (20.2.2025).
25. European Cancer Information System. Dostęp: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (16.5.2025).
26. Sygut-Mirek M. Jak skuteczniej leczyć raka endometrium? Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Jak-skuteczniej-leczyc-raka-endometrium-,51931.html> (17.2.2025).
27. Misiurewicz-Gabi A. (2023) Polki częściej umierają na raka endometrium. Dostęp: <https://www.termedia.pl/Polki-czesciej-umieraja-na-raka-endometrium,147,50595,1,0.html> (15.2.2025).
28. Zuchnicka R, Jasiak-Rysz P, Pyrc-Moneta E. Analiza wpływu na budżet. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotnym rakiem endometrium z pMMR/MSS. HTA Consulting 2025.
29. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C, Abal M, Altundag O, Amant F, Leeuwenhoek A van, et al. (2016) ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27(1):16–41.
30. Chen L, Berek JS. (2024) Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening> (18.2.2025).
31. (2019) Rak trzonu macicy – objawy, diagnostyka, rokowania. <https://www.zwrotnikraka.pl/>, Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-trzonu-macicy/> (15.2.2025).
32. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzber CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N. (2022) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 33(6):860–877.
33. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N, Endometrial Cancer Staging Subcommittee FWCC. (2023) FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 162(2):383–394.
34. Piątek S, Szewczyk G, Jalinik K, Sobiczewski P, Bidziński M. (2021) Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej — zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 6(1):1–8.
35. Grosman-Dziewiszek P, Dziegiel P, Zabel M. (2011) Zaburzenia ekspresji genów w raku endometrium jako cel terapii. *Ginekologia Polska* 82(4):276–280.
36. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, et al. (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 31(1):12–39.
37. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. (2021) Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 155(S1):45–60.
38. Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L, Bidziński M, Jach R, Misiek M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Mądry R, Sawicki W, Wicherek Ł, Basta A. (2017) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology* 15(1):34–44.
39. Plaxe S, Mundt A. (2024) Treatment of low-risk endometrial cancer - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-low-risk-endometrial-cancer> (18.2.2025).
40. Kesterson J. (2024) Fertility preservation in patients with endometrial carcinoma - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/fertility-preservation-in-patients-with-endometrial-carcinoma> (18.2.2025).
41. (2022) American Cancer Society. Treating Endometrial Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8612.00.pdf> (20.2.2025).
42. Postow M, Johnson D. (2025) Overview of toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-toxicities-associated-with-immune-checkpoint-inhibitors> (27.3.2025).
43. European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> (27.3.2025).
44. US Food & Drug Administration. Dostęp: <https://www.fda.gov/> (27.3.2025).
45. (2025) ChPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf (15.2.2025).
46. Uterine Neoplasms Version 2.2026 — November 14, 2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (12.12.2025).
47. (2025) ChPL Herceptin (trastuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_pl.pdf (15.2.2025).

48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
49. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. (2000) Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The Lancet* 356(9227):373–378.
50. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J. (1997) Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the european lung cancer working party. *European Journal of Cancer* 33(14):2326–2332.
51. Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, Thomas ZM, French P, Lin BK, Sashegyi A, Wolf J, Yang JC-H, Drilon A. (2022) Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. *ESMO Open* 7(2):1–8.
52. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. (2018) Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *BJR* 91(1084):1–12.
53. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research* 15(23):7412–7420.
54. Sznurkowski JJ, Bodnar L, Dańska-Bidzińska A, Marszałek A, Blecharz P, Chudecka-Glaz A, Klasa-Mazurkiewicz D, Kowalik A, Zołciak-Siwinska A, Zielinska A, Bidziński M, Sawicki W. (2025) Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma: The Polish Society of Gynecological Oncology (2025v). *Current Oncology* 32(6):340.
55. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C, Espenel S, Fagotti A, Fotopoulou C, Gatiús S, et al. (2025) ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *The Lancet Oncology* 26(8):e423–e435.
56. NCI. (2025) Endometrial Cancer Treatment (PDQ®). pdqCancerInfoSummary, Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq> (7.7.2025).
57. Hwang WY, Kim J-H, Noh JJ, Baek M-H, Choi MC, Lee YJ, Lee M, Suh DH, Kim YB, Kim D-Y. (2025) Clinical practice guidelines for uterine corpus cancer: an update to the Korean Society of Gynecologic Oncology guidelines. *J Gynecol Oncol* 36(1):e71.
58. Ramírez SP, Fidalgo AP, Ginesta MPB, De Juan Ferré A, Madrid LF, Martínez AG, Montosa FG, Madariaga A, Gómez TM, Gil-Martin M. (2025) SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2025). *Clin Transl Oncol*.
59. Campos S, Cohn D. (2025) Initial treatment of metastatic endometrial cancer - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-metastatic-endometrial-cancer> (2.7.2025).
60. UpToDate. Management of locoregional recurrence of endometrial cancer - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-locoregional-recurrence-of-endometrial-cancer> (4.7.2025).
61. Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie A. (2021) British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. Dostęp: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/British-Gynaecological-Cancer-Society-v13-for-website-with-figure1.pdf> (17.2.2025).
62. Jemperli (dostarlimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli> (18.2.2025).
63. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (30.9.2025).
64. NICE. Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for advanced or recurrent endometrial cancer with microsatellite stability or mismatch repair proficiency (ID6415). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11503> (13.2.2025).
65. NICE. (2025) Final draft guidance Dostarlimab with platinum-containing chemotherapy for treating primary advanced or recurrent endometrial cancer with microsatellite stability or mismatch repair proficiency. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11503/documents/674> (12.12.2025).
66. (2023) PBAC 2023_Dostarlimab, solution concentrate for i.v. infusion 500 mg in 10 ml. Public summary document. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/dostarlimab-psd-nov-2023.pdf> (13.2.2025).
67. CADTH. (2025) Reimbursement Recommendation Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0381-Jemperli_FINAL_Rec.pdf (2.7.2025).

68. HAS. (2025) JEMPERLI (dostarlimab) - Endometrial cancer. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21284_JEMPERLI_PIC_INS_AvisDef_CT21284.pdf (2.10.2025).
69. IQWiG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel) - Gemeinsamer Bundesausschuss. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1175/> (3.7.2025).
70. IQWiG. (2025) Dostarlimab (Neues Anwendungsgebiet: primär fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom mit pMMR, Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel). Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7376/2025-08-07_AM-RL-XII_Dostarlimab_D-1155_BAnz.pdf (2.10.2025).
71. (2023) AOTMiT, Rekomendacja Prezesa Agencji, Jemperli, Dostarlimab (nr 46/2023). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/134/REK/2023_04_27_BP_Rekomendacja_46-2023_Jemperli_BIP_REOPTR.pdf (15.2.2025).
72. (2024) AOTMiT, Rekomendacja Prezesa Agencji, Jemperli, Dostarlimab (nr 112/2024). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/109/REK/2024%2010%2021%20BP%20Rekomendacja%20nr%20112%202024%20Jemperli%20BIP_REOPTR.pdf (13.2.2025).
73. NICE. (2024) NICE Technology appraisal guidance. Dostarlimab with platinum-based chemotherapy for treating advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta963/resources/dostarlimab-with-platinum-based-chemotherapy-for-treating-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82615787788741> (26.2.2025).
74. (2024) Scottish Medicines Consortium - Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-smc2635-full/> (14.2.2025).
75. (2024) CADTH Reimbursement Recommendation Dostarlimab (Jemperli). *Canadian Journal of Health Technologies* 4(5):1–25.
76. (2025) JEMPERLI (dostarlimab) - Cancer de l'endomètre. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3578491/fr/jemperli-dostarlimab-cancer-de-l-endometre (14.2.2025).
77. (2024) [A23-143] Dostarlimab (endometrial cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-143.html> (14.2.2025).
78. NCPE. (2025) Dostarlimab - NCPE Assessment Plain English Summary. Dostęp: https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2025/08/NCPE-Plain-English-Summary_dostarlimab_HTAID-24004.pdf.
79. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (1.3.2023).
80. Tesaro, Inc. (2024) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981796) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981796> (17.2.2025).
81. (2024) FDA Highlights of Prescribing Information - Jemperli. Dostęp: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Jemperli/pdf/JEMPERLI-PI-MG.PDF (17.2.2025).
82. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.2.2025).
83. (2024) Draft guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Rev.6. EMA Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-scientific-guideline> (20.2.2025).
84. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).
85. ChPL Paclitaxel-Ebewe (paklitaksel). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).
86. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).
87. ChPL Carbomedac (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).
88. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2025).
89. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic> (20.2.2025).
90. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (30.9.2025).
91. ChPL Imfinzi (durwalumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf (30.9.2025).

92. ChPL Lynparza (olaparyb). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf (30.9.2025).

9. Spis elementów

Tabela 1.	Klasyfikacja raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym zaproponowana przez ekspertów TCGA [11, 17].....	14
Tabela 2.	Klasyfikacja nowotworów złośliwych trzonu macicy zgodnie z ICD-10 oraz ICD-11 [18, 19]	15
Tabela 3.	Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2023 – dane KRN [4].....	19
Tabela 4.	Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2023 – dane KRN [4]	20
Tabela 5.	Czynniki predysponujące i zmniejszające ryzyko rozwoju raka endometrium [13, 29]	21
Tabela 6.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2009 r.) [12]	25
Tabela 7.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2023 r.) [33]	26
Tabela 8.	Grupy prognostyczne raka endometrium [34, 36].....	27
Tabela 9.	5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem endometrium w zależności od stopnia zaawansowania FIGO 2009 [13].....	28
Tabela 10.	Aktualnie dostępne opcje immunoterapii zarejestrowane w leczeniu raka endometrium	31
Tabela 11.	Porównanie definicji różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie [48, 52, 53].....	34
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej	35
Tabela 13.	Podsumowanie rekomendacji dotyczących leczenia systemowego pierwszej linii pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.....	37
Tabela 14.	Terapie stosowane w leczeniu systemowym raka endometrium wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [63].....	42
Tabela 15.	Rekomendacje finansowe agencji HTA w sprawie finansowania dostarlimabu we wnioskowanej populacji.....	43
Tabela 16.	Podsumowanie pozytywnych rekomendacji finansowych w sprawie finansowania dostarlimabu we wskazaniach wykraczających poza wnioskowaną populację	44
Tabela 17.	Liczba sprzedanych opakowań dostarlimabu oraz kwota refundacji w ramach programu lekowego B.148 [78].....	47
Tabela 18.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli® w skojarzeniu z CAR/PAC	54
Tabela 19.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®	54
Tabela 20.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dostarlimabem [9]	56
Tabela 21.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PAC [83–85]	60
Tabela 22.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest PAC [83–85]	60
Tabela 23.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia CAR [86–88]	63
Tabela 24.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest CAR [86–88]	64
Tabela 25.	Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym Keytruda [89]	66
Tabela 26.	Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem [89]	76
Tabela 27.	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi w leczeniu skojarzonym	81
Tabela 28.	Modyfikacja leczenia podczas leczenia produktem leczniczym Imfinzi lub Imfinzi w skojarzeniu z innymi produktami	81
Tabela 29.	Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem Imfinzi	92
Tabela 30.	Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych produktu leczniczego Lynparza.....	103
Tabela 31.	Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym z produktem Lynparza stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem	104
Tabela 32.	Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy [63]	111
Wykres 1.	Zapadalność na raka trzonu macicy oraz śmiertelność w roku 2022 dla wybranych krajów Europy (współczynnik surowy; estymacja GLOBOCAN 2022) [23].....	18
Wykres 2.	Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2023 – dane KRN [4]19	

Aneks A. Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy

Tabela 32.
Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy [63]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
w ramach katalogu A							
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	05909991256197	129.0	146,88	155,69	172,92	ryczałt ^a
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	05909991335564	129.0	151,20	160,27	172,92	ryczałt ^a
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	05909990082315	129.0	201,47	213,56	172,92	ryczałt ^a
Megestrolu acetat	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990614608	128.0	122,04	129,36	139,27	ryczałt ^a
Megestrolu acetat	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990437627	128.0	116,64	123,64	139,27	ryczałt ^a
Megestrolu acetat	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909991054519	128.0	116,64	123,64	139,27	ryczałt ^a
Megestrolu acetat	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990895977	128.0	116,64	123,64	139,27	ryczałt ^a
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	05909990331017	130.0	14,26	15,11	20,34	bezpłatny do limitu ^a
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	05909990775316	130.0	14,26	15,11	20,34	bezpłatny do limitu ^a
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	05909990240814	117.1	72,36	76,70	89,82	bezpłatny do limitu ^a

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	05909990240814	117.1	72,36	76,70	89,82	bezpłatny do limitu
w ramach katalogu B							
Dostarlimabum	Jemperli, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	05909991449872	1280.0	26107,82	27674,29	27674,29	bezpłatny
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	05901549325126	1143.0	14082,64	14927,60	14927,60	bezpłatny
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol.a 10 ml	05000456031493	9100,00	9828,00	10417,68	10417,67	bezpłatny
Durvalumabum	Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml; 1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	2184,00	2358,72	2500,24	2500,24	bezpłatny
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	05000456031325	7449,52	8045,48	8528,21	8528,21	bezpłatny
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	05000456031318	7449,52	8045,48	8528,21	8528,21	bezpłatny
w ramach katalogu CTH							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816194	1005.0	257,04	272,46	272,46	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816163	1005.0	39,96	42,36	42,36	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816170	1005.0	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816156	1005.0	18,25	19,34	16,35	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816187	1005.0	170,64	180,88	180,88	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450015	1005.0	24,62	26,10	16,35	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450022	1005.0	45,36	48,08	48,08	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450039	1005.0	138,78	147,11	147,11	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990662753	1005.0	184,68	195,76	195,76	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776733	1005.0	45,36	48,08	48,08	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776740	1005.0	138,78	147,11	147,11	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776726	1005.0	24,30	25,76	16,35	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990851058	1005.0	184,68	195,76	195,76	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958535	1008.0	136,08	144,24	66,40	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958481	1008.0	13,61	14,43	6,64	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958504	1008.0	68,04	72,12	33,20	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838745	1008.0	8,64	9,18	6,64	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990894772	1008.0	62,64	66,40	66,40	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838769	1008.0	42,12	44,65	33,20	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	07622436113142	1010.1	41,21	43,69	43,68	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	07622436113159	1010.1	82,43	87,37	87,36	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	07622436113135	1010.1	20,61	21,84	21,84	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	05909990241019	1010.1	54,96	58,26	43,68	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	05909990240913	1010.1	14,58	15,45	8,74	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	05909990240814	1010.2	72,52	76,87	76,87	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	05909991029500	1012.0	181,44	192,33	183,16	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	05909991029807	1012.0	172,80	183,17	183,16	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	05909991029609	1012.0	345,60	366,34	366,32	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	05909991029708	1012.0	86,40	91,58	91,58	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990614844	1014.1	228,40	242,10	242,08	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990429028	1014.1	57,10	60,52	60,52	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990429011	1014.1	11,42	12,10	12,10	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990614837	1014.1	114,20	121,05	121,04	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851409	1014.1	228,40	242,10	242,08	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851386	1014.1	11,42	12,10	12,10	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991141882	1014.1	114,20	121,05	121,04	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851393	1014.1	57,10	60,52	60,52	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104344	1015.0	540,00	572,40	526,60	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104320	1015.0	135,00	143,10	131,65	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104313	1015.0	27,00	28,62	26,33	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104337	1015.0	270,00	286,20	263,30	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909990796397	1015.0	124,20	131,65	131,65	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909991029869	1015.0	248,40	263,30	263,30	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	05909990776115	1016.0	20,92	22,59	23,95	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	05909990776214	1016.0	5,23	5,65	6,19	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	05909990776313	1016.0	41,85	45,20	47,91	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	05909990776016	1016.0	10,46	11,30	11,98	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233297	1016.0	46,50	50,22	53,23	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233303	1016.0	93,00	100,44	106,47	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991198121	1016.0	23,25	25,11	26,62	bezpłatny
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	05909990450633	1018.0	14,57	15,44	13,18	bezpłatny
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	05909990336258	1018.0	72,36	76,70	65,90	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774784	1018.0	6,05	6,59	6,59	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774807	1018.0	60,48	64,11	64,11	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774791	1018.0	12,10	12,82	12,82	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477814	1018.0	7,45	7,99	6,59	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990478019	1018.0	72,36	76,70	65,90	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477913	1018.0	14,36	15,23	13,18	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976089	1020.0	81,00	85,86	85,86	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976072	1020.0	17,82	18,89	18,89	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976102	1020.0	162,00	171,72	171,72	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871032	1020.0	102,60	108,76	94,45	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990870998	1020.0	27,00	28,62	18,89	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871049	1020.0	205,20	217,51	188,90	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	05909990241118	1023.0	120,42	127,65	115,34	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	05909990241217	1023.0	217,62	230,68	230,68	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874361	1032.0	50,44	53,46	53,46	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874385	1032.0	66,96	70,98	70,98	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874347	1032.0	24,84	26,33	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874408	1032.0	133,38	141,38	141,38	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018390	1032.0	108,00	114,48	68,69	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018406	1032.0	145,80	154,55	103,04	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018383	1032.0	32,40	34,34	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018420	1032.0	324,00	343,44	206,07	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840274	1032.0	64,80	68,69	68,69	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840267	1032.0	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840281	1032.0	145,80	154,55	154,55	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909991037093	1032.0	259,20	274,75	274,75	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909991037086	1032.0	72,90	77,27	77,27	bezpłatny
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	05909990775316	1036.0	14,26	15,11	15,11	bezpłatny
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	05996537004107	1082.0	724,68	768,16	768,16	bezpłatny
Trastuzumabum	Herzuma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	05996537005050	1082.0	2029,10	2150,85	2150,85	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	08715131016982	1082.0	906,88	961,29	961,29	bezpłatny
Trastuzumabum	Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	08715131016975	1082.0	2539,25	2691,61	2691,61	bezpłatny
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	05901797710415	1082.0	1249,56	1324,53	961,29	bezpłatny
Trastuzumabum	Ogivri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	05901797710781	1082.0	2716,70	2879,70	2691,61	bezpłatny
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	05415062339176	1082.0	842,40	892,94	892,94	bezpłatny
Trastuzumabum	Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	05415062346655	1082.0	2818,80	2987,93	2691,61	bezpłatny
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	05055565766378	1082.0	896,40	950,18	950,18	bezpłatny
Trastuzumabum	Zercepac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 420 mg	05055565775943	1082.0	2509,92	2660,52	2660,52	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669493	1041.0	35,89	38,04	30,60	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669523	1041.0	144,33	152,99	152,99	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573325	1042.1	216,00	228,96	228,96	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573349	1042.1	1080,00	1144,80	1144,80	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668045	1042.1	32,40	34,34	22,90	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668052	1042.1	162,00	171,72	114,50	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314439	1042.1	21,60	22,90	22,90	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314446	1042.1	108,00	114,48	114,48	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	05909990945016	1042.2	169,35	179,52	129,25	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	05909990945115	1042.2	254,03	269,27	193,88	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg	04037353020092	1042.2	125,71	133,25	129,25	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg	04037353020085	1042.2	188,57	199,89	193,88	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg	05909991402365	1042.2	121,94	129,25	129,25	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg	05909991402389	1042.2	182,91	193,88	193,88	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg	05909991402402	1042.2	487,76	517,03	517,01	bezpłatny

a) bezpłatne w populacji >65 roku życia.