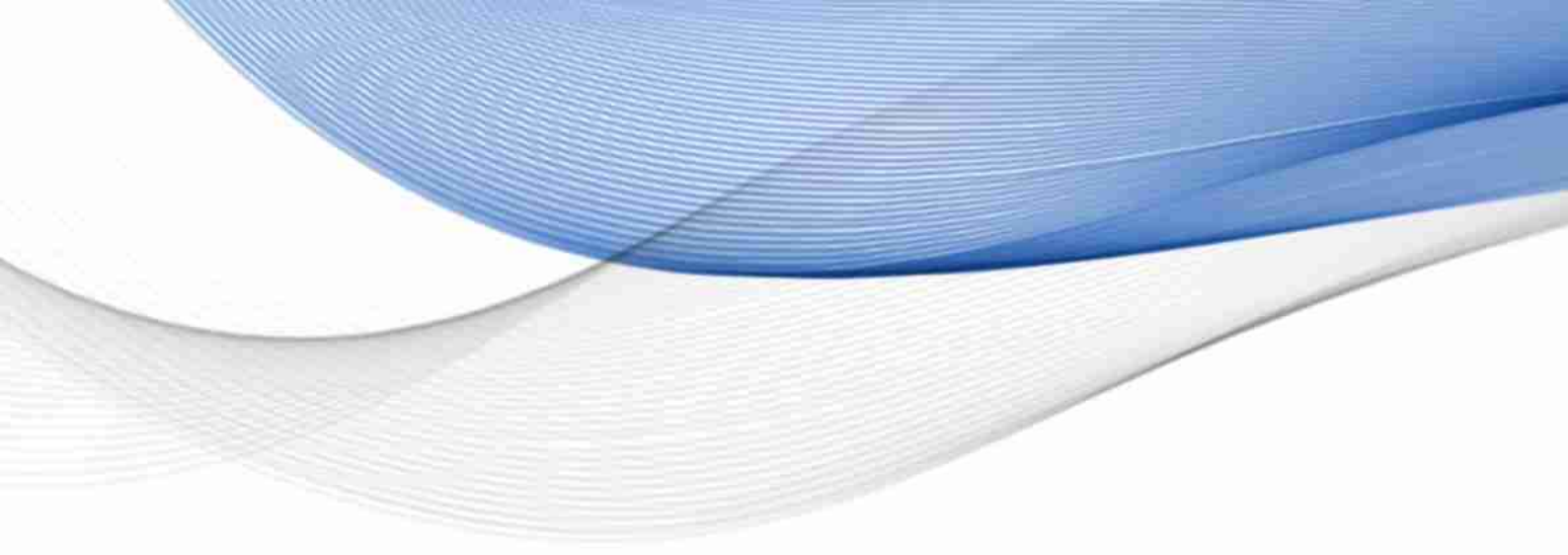




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Wkład pracy

[redacted] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[redacted] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[redacted] kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogeneza	12
2.1.2 Rozpoznanie	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	19
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie	21
2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie	26
2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce	29
2.1.4.4 Chorobowość w Polsce	32
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	34
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	39
2.2 Wybór populacji docelowej	49
3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®).....	51
3.1 Charakterystyka interwencji.....	51
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	51
3.1.2 Działania niepożądane	55
3.1.3 Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	60
3.1.4 Monitorowanie stosowania technologii	61
3.1.5 Kompetencje personelu.....	61
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	61
3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce	61
3.2.2 Warunki refundacji pembrolizumabu	62
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu	63
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	64
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	72
3.2.6 Refundowane technologie medyczne	72
4 Komparator	81
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	81
4.2 Charakterystyka komparatorów	84
4.2.1 Karboplatyna	84
4.2.1.1 Charakterystyka karboplatyny	84

4.2.1.2	Status rejestracyjny komparatora	84
4.2.1.3	Dawkowanie	85
4.2.1.4	Działania niepożądane	87
4.2.1.5	Monitorowanie stosowania technologii.....	92
4.2.2	Paklitaksel	92
4.2.2.1	Charakterystyka paklitakselu.....	92
4.2.2.2	Status rejestracyjny komparatora	93
4.2.2.3	Dawkowanie	94
4.2.2.4	Działania niepożądane	95
4.2.2.5	Monitorowanie stosowania technologii.....	101
5	Efekty zdrowotne	102
6	Rodzaj i jakość dowodów	103
7	Podsumowanie	104
8	Aneks	105
8.1	Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO 1988 i FIGO 2009	105
8.2	Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT	106
	Spis rycin	130
	Spis tabel	131
	Piśmiennictwo	133

Skróty i akronimy

5-FU	5-fluorouracyl (ang. <i>5-fluorouracil</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
ASE	Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) w standardowej populacji Europy (ang. <i>European standard population</i> , ASE)
ASW	Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) w standardowej populacji świata (ang. <i>age standardized world</i> , ASW)
AUC	Obszar pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BGCS	<i>British Gynaecological Cancer Society</i>
Białko p53	Czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego
BSO	Obustronne usunięcie przydatków (ang. <i>bilateral salpingo-oophorectomy</i>)
BTC	Rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract carcinoma</i>)
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classic Hodgkin lymphoma</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPS	Łączny wynik wartości dodatnich (ang. <i>combined positive score</i>).
CRC	Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
EBRT	Radioterapia z pól zewnętrznych (ang. <i>external beam radiation therapy</i>)
EC	Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)
ECIS	<i>European Cancer Information System</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EIN	Śródnabłonkowa neoplazja endometrium (ang. <i>endometrial intraepithelial neoplasia</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESP	<i>European Society of Pathology</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
EU-27	Gospodarczo-polityczny związek 27 demokratycznych państw europejskich
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
G	Stopień (ang. <i>grade</i>)
GEICO	<i>Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer</i>
GEJ	Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego (ang. <i>gastroesophageal junction</i>)
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)

HER2	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
HNSCC	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IARC	Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICI	Inhibitor punktu kontrolnego (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
IMRT	Modulacja intensywności wiązki w radioterapii (ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i>)
ITC	Izolowana komórka nowotworowa (ang. <i>isolated tumor cell</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVSI	Zajęcie przestrzeni limfatycznej (ang. <i>lymphovascular space invasion</i>)
MMR	System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych/nukleotydów (ang. <i>mismatch repair</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high</i>)
mTOR	Inhibitory ssaczego celu rapamycyny (ang. <i>mechanistic target of rapamycin</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
NSMP	Nowotwory, które nie mogą zostać sklasyfikowane jako nowotwory z mutacją POLE (ang. <i>no specific molecular profile</i>)
NYHA	Klasyfikacja niewydolności serca wg <i>New York Heart Association</i>
ORR	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PI3K	Kinaza 3-fosfatydoinozytolu
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>)
PO	Poziom odpłatności
POLE	Gen podjednostki katalitycznej polimerazy DNA epsilon
POLEmut	Mutacja w obrębie genu <i>POLE</i>
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)
PSURs	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RH	Radykalna histerektomia (ang. <i>radical hysterectomy</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>

SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SLN	Węzeł chłonny wartowniczy (ang. <i>sentinel lymph node</i>)
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TLH	Laparoskopowa całkowita histerektomia (ang. <i>total laparoscopic hysterectomy</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>triple-negative breast cancer</i>)
TPS	Odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumor proportion score</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
VMAT	Wielolukowa dynamiczna technika radioterapii (ang. <i>volumetric modulated arc therapy</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) skojarzonego początkowo z karboplatiną i paklitaksem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, które kwalifikują się do leczenia układowego.

Rak endometrium, zwany również rakiem trzonu macicy, to częsty nowotwór złośliwy narządu rodniczej kobiety, rozwijający się w błonie śluzowej wyściełającej wnętrze trzonu macicy (endometrium). **Według KRN w 2022 w Polsce zachorowało na niego 5 995 kobiet. Szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 7. dekadę życia, jednakże około 5% przypadków rozpoznawanych jest u kobiet młodszych niż 40-letnich.**

W powstaniu raka trzonu macicy znaczącą rolę odgrywa nadmierne pobudzenie organizmu żeńskimi hormonami płciowymi – estrogenami. Inne czynniki podwyższonego ryzyka to: otyłość, nadciśnienie tętnicze, rodzinne występowanie nowotworu piersi, trzonu macicy i jelita grubego, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka lub żadnego, zaburzenia hormonalne spowodowane guzami jajnika. Hiperplazja złożona (inaczej przerost złożony) z atypią błony śluzowej macicy jest także schorzeniem sprzyjającym powstaniu raka trzonu macicy. U około 30% kobiet z potwierdzoną hiperplazją z atypią dochodzi do rozwoju raka. U kobiet w wieku rozrodczym czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu nieprawidłowego przerostu błony śluzowej macicy są pierwotne zaburzenia owulacji (jajeczkowania), guzy hormonalnie czynne czy też efekty uboczne zastosowanej hormonoterapii (np. stymulacja owulacji).

Stadia zaawansowania określa się w stopniach od I (najmniej zaawansowana choroba) do IV (najbardziej zaawansowana choroba) wg skali FIGO. Aby ustalić precyzyjnie stopień zaawansowania, określa się zajęcie nowotworem poszczególnych organów pooperacyjnie. Bierze się pod uwagę zajęcie macicy i okolicznych narządów, okoliczne węzły chłonne w jamie brzusznej i pachwinach oraz odległe narządy. Określenie stopnia zaawansowania jest istotne w celu ustalenia odpowiedniego leczenia i rokowania.

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

Rak trzonu macicy to szósty z kolei najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy wśród kobiet zarówno w Europie jak i na świecie. Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN pokazują, że w 2022 roku na świecie wśród kobiet zarejestrowano około 12 mln przypadków zachorowań na jakikolwiek nowotwór, z czego około 545 tys. stanowił nowotwór trzonu macicy. Nowotwór ten odpowiadał za 4,6% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory wśród kobiet. W 2022 z powodu jakiegokolwiek nowotworu na świecie zmarło 4,3 mln kobiet. Rak trzonu macicy doprowadził do zgonu 97 723 pacjentek. Spośród wszystkich zgonów na raka endometrium, 31,0% z nich zostało odnotowane w Europie. Największe wskaźniki umieralności standaryzowane wiekiem są odnotowywane w krajach Europy Wschodniej (Polska 3,5/100 000, Litwa 3,5/100 000, Białoruś 3,8/100 000, Ukraina 3,7/100 000), w Stanach Zjednoczonych (3,1/100 000), Kanadzie (3,3/100 000) i Rosji (3,7/100 000).

Sposób leczenia chorych na raka endometrium zależy od typu raka, stopnia zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i złośliwości histologicznej. Podstawową metodą jest zabieg operacyjny polegający na wycięciu macicy z przydatkami (tj. jajnikami, jajowodami). W wybranych sytuacjach klinicznych konieczne może być usunięcie części pochwy, węzłów chłonnych miednicznych i/lub okołoaortalnych, ewentualnie sieci większej. W bardziej zaawansowanych przypadkach zabieg ma na celu usunięcie całej tkanki nowotworowej z jamy brzusznej, czyli tzw. maksymalną cytoredukcję. Zabieg

operacyjny (oprócz celu leczniczego) dostarcza wielu informacji kliniczno-patologicznych, które pozwalają na określenie wskazań do leczenia uzupełniającego.

Leczenie uzupełniające (chemioterapia, radioterapia) zmniejsza ryzyko nawrotu. Wybór metody i wskazania zależą od stopnia zaawansowania chirurgiczno-patologicznego oraz od czynników niekorzystnego rokowania, do których należą: typ histologiczny (nowotwory typu II), niskie zróżnicowanie, wiek powyżej 70 lat, naciek przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, został zarejestrowany przez EMA w dniu 21.10.2024 r. Terapia ta została uwzględniona w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2024 roku. NCCN rekomenduje, aby w pierwszej linii leczenia choroby nawrotowej stosować chemioterapię karboplatiną w skojarzeniu paklitakselem lub **karboplatiną i paklitakselem w skojarzeniu pembrolizumabem** lub karboplatiną, paklitakselem i dostarlimabem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu leczenia raka endometrium w Polsce są leki stosowane w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, w ramach katalogu chemioterapii oraz w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Wnioskuje się o refundację terapii pembrolizumabem (Keytruda®) początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, które kwalifikują się do leczenia układowego.

Spośród terapii finansowanych w Polsce ze środków publicznych, jako technologię opcjonalną dla wnioskowanej technologii lekowej uznano chemioterapię zawierającą karboplatinę i paklitaksel.

Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby I linię leczenia wśród kobiet z pierwotnie zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, wypełniając tym samym lukę terapeutyczną w obecnym programie lekowym. Należy podkreślić, że byłaby to pierwsza refundowana terapia anty-PD-1, która stosowana jako terapia dodana do aktualnego standardu leczenia istotnie wpływa na poprawę efektów zdrowotnych we wnioskowanej grupie pacjentów, niezależnie od statusu MMR.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®) początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) raka endometrium lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, kwalifikujących się do leczenia układowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak endometrium (ang. *endometrial cancer*, EC), zwany również rakiem trzonu macicy, to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, rozwijający się w błonie śluzowej wyściełającej wewnątrz trzonu macicy. Rolą trzonu macicy jest głównie utrzymanie rozwijającego się płodu oraz jego dalszy rozwój. Wewnątrz trzonu wyściela specjalna błona śluzowa, zwana endometrium. Pod wpływem hormonów (estrogenów i progesteronu) ulega ona cyklicznym zmianom, powodującym regularne krwawienia menstruacyjne. Są one wyrazem przygotowania endometrium do zagnieżdżenia się zarodka w przypadku dokonanego zapłodnienia. Miejscem rozwoju raka jest właśnie endometrium, które wyściela jamę macicy (MP 2021).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, nowotwór złośliwy trzonu macicy (C54) obejmuje:

- C54.0 - cieśń macicy,
- C54.1 - błona śluzowa macicy,
- C54.2 - mięsień macicy,
- C54.3 - dno macicy,
- C54.8 - zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie trzonu macicy,
- C54.9 - trzon macicy, umiejscowienie nieokreślone (MSKCiPZ 2008).

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

- typ I, częstszy (80-90%) - gruczolak endometrialny (stopień G1/G2) - występuje w wieku okołomenopauzalnym, rozwija się na podłożu rozrostu endometrium, w związku ze stymulacją estrogenami, rokuje dobrze;
- typ II, rzadszy - dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia, nie ma związku ze stymulacją hormonalną, histologicznie jest gruczolowym rakiem surowiczym, jasnokomórkowym, endometrialny (o wysokim stopniu złośliwości - stopień G3) i rokuje gorzej (ma on podobne cechy jak rak surowiczy jajnika) (MP 2021).

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2020 roku, wyróżnia się 10 typów histologicznych raków endometrium:

- rak endometrioidny - stanowi ok. 85% przypadków. Większość tego typu raków cechuje się niskim stopniem złośliwości i dobrym rokowaniem. Odsetek raków G3, z nadekspresją białka P53 oraz brakiem receptora estrogenowego sięga 10-19% i wiąże się z gorszym rokowaniem;
- rak surowiczy - stanowi od 3 do 10% przypadków. To rak o agresywnym przebiegu i nie najlepszym rokowaniu, odpowiada za 40% zgonów z powodu raka endometrium;
- rak jasnokomórkowy - to ok. 5-10% przypadków. Są to raki o agresywnym przebiegu;

- rak niezróżnicowany/odróżnicowany - również jest zaliczany do raków o agresywnym przebiegu;
- gruczolakorak mieszanokomórkowy - stanowi ok. 10% przypadków, jest rakiem o agresywnym przebiegu;
- gruczolakorak z pozostałości przewodów Wolffa - to wyjątkowo rzadki przypadek z mało znaną biologią guza;
- rak płaskonabłonkowy - to mniej niż 0,5% przypadków, rokowania zależne są od stopnia zróżnicowania, w większości przypadków nie najlepsze;
- rak śluzowy typu jelitowego - wyjątkowo rzadki o rokowaniu względnie dobrym przy stopniach zaawansowania I-II;
- gruczolakorak imitujący raka z przewodów Wolffa - bardzo rzadki, zwykle rozpoznawany w zaawansowanym stadium choroby rak o agresywnym przebiegu;
- mięsakorak - ok. 5% przypadków, rak o agresywnym przebiegu (PTGO 2023).

Najnowsze badania morfologiczno-kliniczne wykazały, że zarówno tradycyjny podział histologiczny jak i dwustopniowa klasyfikacja raków trzonów macicy nie pozwalają na w pełni wiarygodną ocenę rokowania a przede wszystkim ocenę odpowiedzi na leczenie. Uzyskanie tego typu informacji umożliwia molekularna klasyfikacja raków trzonu wprowadzona w roku 2013 przez *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Wspomniana klasyfikacja wyróżnia 4 molekularne podtypy raka endometrium: POLE, dMMR/MSI-H, TP53-mutated (abn) i TP53wt-NSMP różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą oraz wymagającymi odmiennego postępowania terapeutycznego (Tab. 1) (PTGO 2023).

Tab. 1. Molekularna klasyfikacja raka endometrium oparta na analizie genomu nowotworu według TCGA (Szubert 2022).

Typ molekularny raka endometrium	Charakterystyka
Wariant POLE ultramutated (POLEmut)	• Nowotwory stanowiące około 7% raków endometrium; • Raki, w których występuje mutacja genu polimerazy DNA epsilon. Mutacje w obrębie polimerazy epsilon powodują wyjątkowo wysoką liczbę mutacji DNA; • Pod względem histopatologicznym są to nowotwory endometrialne. Występują zwykle u młodych kobiet i nie są bezpośrednio związane z otyłością; • W tej grupie nowotworów endometrium występuje wysoki odsetek raków G3 z głęboką inwazją miometrium. Około 12% nowotworów to raki surowicze. Mimo to jest to grupa nowotworów o najlepszym rokowaniu.
Wariant MSI	• Nowotwory stanowiące około 28% raków endometrium; • Raki charakteryzujące się niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability</i>, MSI). MSI wynika z mutacji w obrębie genów naprawy niesparowanych nukleotydów (tzw. <i>mismatch repair</i>, MMR), takich jak: <i>MLH1</i>, <i>MSH1</i>, <i>MSH6</i> oraz <i>PMS2</i>, które również prowadzą do licznych mutacji genetycznych. Nowotwory, w których dochodzi do niestabilności mikrosatelitarnej określa się nowotworami z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR); • Mutacje w wymienionych genach mogą być somatyczne lub wrodzone. W tym drugim przypadku nowotwory mają podłoże dziedziczne i stanowią składową zespołu Lyncha;

Typ molekularny raka endometrium	Charakterystyka
	- W tej grupie guzów często rozpoznaje się mutacje w obrębie genów <i>PTEN</i>, <i>ARID5B</i> oraz mutacje w genach odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów w obrębie szlaku PI3K; - Są to nowotwory o pośrednim rokowaniu. W 25% przypadków rozpoznaje się wznowę choroby nowotworowej; - Są to przede wszystkim nowotwory endometrialne, rozpoznawane we wszystkich stopniach zróżnicowania histologicznego (G1-G3).
Wariant TP53wt-NSMP - wariant o tzw. małej liczbie kopii	- Nowotwory stanowiące około 39% raków endometrium; - Nowotwory charakteryzujące się niskim poziomem somatycznych zmian liczby kopii DNA; - Są to nowotwory o pośrednim rokowaniu; - To najczęściej raki endometrialne G1 i G2, w których często występuje mutacja genu <i>CTNNB1</i> i nie stwierdza się MSI.
Wariant TP53-mutated - wariant o tzw. dużej liczbie kopii	- Nowotwory stanowiące około 39% raków endometrium; - Grupa nowotworów charakteryzujących się wysokim poziomem somatycznych zmian liczby kopii DNA; - Często występują mutacje w obrębie genu <i>TP53</i>; - Pod względem histopatologicznym to nowotwory surowicze, nowotwory o mieszanej histologii oraz raki endometrialne G3, aczkolwiek niewielka część raków endometrialnych wysoko zróżnicowanych również rozpoznawana jest w tej grupie; - Jest to grupa raków o najgorszym rokowaniu.
MMR - system naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych/nukleotydów; dMMR - upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów; MSI - niestabilność mikrosatelitarna; PI3K - kinaza 3-fosfatydylinozytolu; POLEmut - mutacja w obrębie genu <i>POLE</i> ; TCGA - <i>The Cancer Genome Atlas</i>	

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Rak trzonu macicy jest nieprawidłowym i nieustającym wzrostem komórek nowotworowych wywodzących się z komórek tworzących trzon macicy. Według KRN w 2022 w Polsce zachorowało na niego 5 995 kobiet. Szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 7. dekadę życia, jednakże w około 5% przypadków rozpoznawanych jest u kobiet młodszych niż 40-letnich (KRN 2021, KRN 2024).

Obecnie uważa się, że patogeneza większości raków endometrium o niskim stopniu złośliwości rozpoczyna się od nieprzerwanej proliferacji endometrium. Endometrium stymulowane jest hormonalnie przez endogenne lub egzogenne estrogeny bez opozycji ze strony progesteronu lub progestyn, postępującej poprzez stany prostej do złożonej postaci hiperplazji endometrium. Powstające w tym środowisku, histologicznie rozpoznawalne atypowe zmiany przednowotworowe, określane jako śródnabłonkowa neoplazja endometrium (ang. *endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN), dawniej określane jako atypowy przerost endometrium, mogą przekształcić się w raka endometrioidalnego, charakteryzującego się inwazją zrębu i mięśniówki macicy, mutacjami *PTEN* i często mutacjami *KRAS2*, niestabilnością mikrosatelitarną spowodowaną niedoborami naprawy niedopasowania występującymi w zespole Lyncha i prawie diploidalnym kariotypem. Ze względu na ten podstawowy mechanizm patologiczny, rak endometrium jest częściej klasyfikowany według podgrup molekularnych w oparciu o obciążenie mutacjami i zmiany liczby kopii, a nie wyniki histologiczne. Ponadto, biorąc pod uwagę etiologię hormonalną, EIN i raki endometrioidalne, endometrium zwykle wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. Inne podejrzewane czynniki

etiologiczne, w tym insulinooporność i hiperandrogenemia, są obecnie badane, ale te mechanizmy raka endometrium nie są w pełni poznane. Patogeneza gruczolakoraka endometrium innego niż endometrioidalny jest związana z mutacjami genetycznymi i somatycznymi, a niekoniecznie z czynnikami hormonalnymi (Mahdy 2024).

W powstaniu raka trzonu macicy znaczącą rolę odgrywa nadmierne pobudzenie organizmu żeńskimi hormonami płciowymi - estrogenami. Inne czynniki podwyższonego ryzyka to: otyłość, nadciśnienie tętnicze, rodzinne występowanie nowotworu piersi, trzonu macicy i jelita grubego, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka lub żadnego, zaburzenia hormonalne spowodowane guzami jajnika. Hiperplazja złożona (inaczej przerost złożony) z atypią błony śluzowej macicy jest także schorzeniem sprzyjającym powstaniu raka trzonu macicy. U około 30% kobiet z potwierdzoną hiperplazją z atypią dochodzi do rozwoju raka. U kobiet w wieku rozrodczym czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu nieprawidłowego przerostu błony śluzowej macicy są pierwotne zaburzenia owulacji (jajeczkowania), guzy hormonalnie czynne czy też efekty uboczne zastosowanej hormonoterapii (np. stymulacja owulacji) (KRN 2021).

Występowanie w rodzinie raka endometrium, jelita grubego, jajnika i innych nowotworów, które charakteryzują zespół Lyncha i powiązane choroby dziedziczne dMMR, zwiększa ryzyko zachorowania na raka endometrium. Klasyczny zespół Lyncha jest związany z mutacjami germinalnymi w genach MMR składających się z *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2* oraz rzadziej dziedziczną mutacją *EPCAM* związaną z niestabilnością mikrosatelitarną prowadzącą do nowotworu złośliwego. Do 70 roku życia „dożywotnie ryzyko” raka endometrium dla nosicielek mutacji wynosi około 13% do 60%, w zależności od zmutowanego genu. Dziedziczenie nieprawidłowych mutacji *PTEN* związanych z zespołem Cowdena może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem raka endometrium, a także wielu innych nowotworów złośliwych (np. raka piersi i tarczycy) (Mahdy 2024).

Wysokie BMI, a także cukrzyca typu II i insulinooporność, brak owulacji, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki i niepłodność są konsekwentnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka endometrioidalnego o niskim stopniu złośliwości oraz zgodnie z wynikami ostatnich badań, raka endometrioidalnego o wysokim stopniu złośliwości. Rak endometrium występuje dwukrotnie częściej u kobiet z nadwagą i ponad 3 razy częściej u kobiet otyłych. Otyłość i hiperinsulinemia, powszechna cecha insulinoopornej cukrzycy typu II, obniżają poziom globuliny wiążącej hormony płciowe, co skutkuje wyższym poziomem wolnego estrogenu we krwi. W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym stwierdzono, że rozpoznanie insulinozależnej cukrzycy typu I ma nawet wyższy iloraz szans na raka endometrium niż cukrzyca typu II (Mahdy 2024).

Prekursory androgenów, wytwarzane przez policystyczne jajniki, przerost komórek wnętrza jajnika lub kory nadnerczy, są przekształcane w estrogeny w obwodowych tkankach tłuszczowych. Dlatego też duża ilość podskórnej tkanki tłuszczowej i bardziej wydajna konwersja androgenów do estrogenów może skutkować utrzymującą się ekspozycją na estrogeny. U młodszych kobiet efekt ujemnego sprzężenia zwrotnego na podwzgórze z powodu stale podwyższonego poziomu krążących estrogenów zakłóca działanie hormonu uwalniającego gonadotropinę, łagodząc normalny wzrost hormonu folikulotropowego i hormonu luteinizującego w połowie cyklu w celu stymulacji owulacji. W konsekwencji pęcherzyk jajnikowy wytwarza estrogeny i prekursory androgenów, nasilając wzrost endometrium bez dojrzewania stymulowanego progesteronem i cyklicznego zrzucania miesiączki. Stany hiperestrogenne występują u kobiet po menopauzie, gdy androgeny wytwarzane przez jajniki i nadnercza są

przekształcane w tkankach tłuszczowych w estrogeny, które kontynuują stymulację endometrium, jego wzrost i hiperplazję (Mahdy 2024).

2.1.2 Rozpoznanie

Najczęstszym objawem raka endometrium jest krwawienie z pochwy. Po menopauzie nie powinno już ono występować, w związku z czym obecność takiego krwawienia jest nieprawidłowością. Krwawienia z pochwy po menopauzie powinny stanowić sygnał ostrzegawczy i skłonić kobietę do zgłoszenia się do lekarza. W przypadku kobiet przed menopauzą, krwawienia z pochwy pomiędzy krwawieniami miesięczkowymi lub nietypowo obfite krwawienia miesięczkowe powinny także stanowić sygnał ostrzegawczy i skłonić kobietę do wizyty u ginekologa. Rak endometrium nie jest jedyną ani najczęstszą przyczyną takich krwawień i lekarz zaleci w takim przypadku dalsze badania diagnostyczne (ESMO 2012).

Rak endometrium zaczyna się wewnątrz macicy, więc rzadko pojawia się w wynikach testu cytologicznego. Z tego powodu testy cytologiczne nie są wykorzystywane do badań przesiewowych w kierunku raka endometrium. Jednak czasami testy cytologiczne wykazują oznaki nieprawidłowych komórek w wyściółce macicy, które można wykorzystać do identyfikacji potencjalnej obecności raka endometrium. Z tego powodu, po nieprawidłowym teście Pap, próbka tkanki endometrium musi zostać usunięta i zbadana pod kątem komórek nowotworowych (Dana-Farber Cancer Institute 2024).

W ramach diagnostyki raka trzonu macicy wykonuje się: badanie lekarskie, pełne badanie ginekologiczne, badanie cytologiczne wyskrobin z jamy macicy, badanie ultrasonograficzne przezpochwowe oraz jamy brzusznej, badanie rentgenowskie klatki piersiowej, badanie tomograficzne lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy małej, podstawowe badanie krwi i moczu (KRN 2021).

Biopsja endometrium jest najczęściej stosowanym badaniem w kierunku raka endometrium i jest bardzo dokładna u kobiet po menopauzie. Można ją wykonać w gabinecie lekarskim. Bardzo cienka, elastyczna rurka jest wprowadzana do macicy przez szyjkę macicy. Następnie, za pomocą ssania, niewielka ilość endometrium jest usuwana przez rurkę. Odsysanie trwa około minuty lub krócej. Dyskomfort przypomina skurcze menstruacyjne i można go złagodzić, przyjmując przed zabiegiem niesteroidowy lek przeciwzapalny (np. ibuprofen). Czasami cienka igła jest używana do wstrzyknięcia leku znieczulającego (znieczulenia miejscowego) do szyjki macicy tuż przed zabiegiem, aby pomóc zmniejszyć ból (American Cancer Society 2021).

Biopsja endometrium jest zalecana u:

- kobiet z krwawieniem pomenopauzalnym, u których grubość endometrium przekracza 3 mm,
- kobiet z dojrzałą postacią ziarniszczaaka leczonych oszczędzająco (z zachowaniem macicy),
- kobiet z krwawieniem w trakcie stosowania tamoksifenu w okresie do 5 lat (PTGO 2023).

Materiał uzyskany podczas biopsji endometrium dostarcza informacji o typie histologicznym (endometrialny/nieendometrialny) i stopniu zróżnicowania histologicznego wg FIGO (ang.

International Federation of Gynecology and Obstetrics) dzieląc raka trzonu macicy na 3 grupy:

- G1 - rak wysoko zróżnicowany (<5% utkania części litej) (najlepiej rokujący),
- G2 - rak średnio zróżnicowany (6-50% utkania części litej),
- G3 - rak niskozróżnicowany (>50% utkania części litej) (najgorzej rokujący) (KRN 2021).

Czułość biopsji endometrium (wartość skumulowana dla abrazji i biopsji aspiracyjnej) wynosi 89% a wskaźnik wyników fałszywie ujemnych 10%. Czułość adekwatnej biopsji aspiracyjnej jest znamienne wyższa i wynosi u kobiet przed menopauzą 91%, a po menopauzie 99,6%. Jednak pozyskanie tą metodą adekwatnego do oceny histologicznej materiału tkankowego dotyczy 85% próbek (PTGO 2023).

Jeśli próbka z biopsji endometrium nie dostarcza wystarczającej ilości tkanki lub jeśli biopsja sugeruje raka, ale wyniki są niejasne, należy wykonać tyżeczowanie (abrazja) jamy macicy z następnym badaniem histopatologicznym. Zabieg polega na zeszkrobaniu specjalnym narzędziem warstwy komórek endometrium. Wykonuje się go w znieczuleniu ogólnym. Warto podkreślić, że nie pozostawia on żadnej rany operacyjnej, ponieważ jest wykonywany przez naturalne otwory ciała, a pacjentka opuszcza szpital po 3-4 godzinach, zwykle bez żadnych dolegliwości. Innym coraz częściej wykonywanym badaniem jest histeroskopia, czyli wprowadzenie do macicy miniaturowej kamery pozwalającej zobaczyć endometrium w dużym powiększeniu oraz pobrać odpowiednie wycinki do badania. Aby uzyskać lepszy widok wnętrza (wyściółki) macicy, macica jest wypełniona słoną wodą (solą fizjologiczną). Umożliwia to lekarzowi poszukiwanie i biopsję wszelkich nieprawidłowości, takich jak rak lub polip. Jest to zwykle wykonywane przy użyciu znieczulenia miejscowego (leku znieczulającego), gdy pacjentka jest przytomna (MP 2021, American Cancer Society 2021).

Kolejnym etapem jest badanie ginekologiczne wykonane przez ginekologia-onkologa. Przeprowadza się je plastikowymi wziernikami, przez pochwę i odbyt. Pozwala to ocenić możliwość operacji nowotworu i pomaga w określeniu stopnia zaawansowania choroby. Jego uzupełnieniem może być przezpochwowe badanie USG (jest ono również przydatne w monitorowaniu kobiet, które znajdują się w grupach o zwiększonym ryzyku zachorowania). Obowiązkowe są również podstawowe badania krwi oceniające wydolność szpiku kostnego (morfologia), nerek i wątroby (MP 2021).

Ponadto standardowo wykonuje się badanie rentgenowskie płuc oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy w celu wykluczenia przerzutów do innych narządów. W wybranych przypadkach sięga się po badanie rezonansu magnetycznego narządu rodowego lub badanie PET (MP 2021).

Ocena stadium zaawansowania choroby

Stadia zaawansowania określa się w stopniach od I (najmniej zaawansowana choroba) do IV (najbardziej zaawansowana choroba) wg skali Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) (Tab. 2). Aby ustalić precyzyjnie stopień zaawansowania, określa się zajęcie nowotworem poszczególnych organów pooperacyjnie. Bierze się pod uwagę zajęcie macicy i okolicznych narządów, okoliczne węzły chłonne w jamie brzusznej i pachwinach oraz odległe narządy. Określenie stopnia zaawansowania jest istotne w celu ustalenia odpowiedniego leczenia i rokowania (KRN 2021).

W przypadku raka endometrium, stadium określa się po przeprowadzeniu operacji, w oparciu o obserwacje chirurga dokonane podczas zabiegu oraz wynik badania histopatologicznego usuniętego guza. W związku z powyższym klasyfikacja stadium jest chirurgiczno-patologiczna. Patomorfolog określa głębokość inwazji nowotworu w obrębie mięśnia macicy, naciekanie szyjki macicy, rozmiar i lokalizację guza, inwazję jajowodów i jajników, stopień zróżnicowania i typ histologiczny nowotworu oraz zajęcie przestrzeni limfatycznonaczyniowej. Jeśli podczas zabiegu usunięto węzły chłonne, patomorfolog sprawdzi, czy nie znajdują się w nich komórki nowotworowe (ESMO 2012).

U chorych, które nie są leczone chirurgicznie i jedynie poddawane pierwotnej radioterapii (niezależnie od powodu), obowiązuje klasyfikacja FIGO z 1971 roku (Tab. 3). Kwalifikacja do odpowiedniego stopnia jest wówczas możliwa przez połączenie badania ginekologicznego wraz z pomiarem długości macicy za pomocą sondy z badaniem klinicznym oraz badaniami obrazowymi. Klasyfikacja FIGO 2009 istotnie różni się od wcześniejszej wersji z 1988 roku (aneks 8.1, Tab. 32). Uzyskanie pełnych informacji, które pozwalają na określenie stopnia zaawansowania, wymaga wykonania limfadenektomii węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych. Równocześnie szereg danych dotyczących kwalifikacji do leczenia uzupełniającego pochodzi z badań z zastosowaniem systemu FIGO z 1988 roku (PTOK 2013).

Należy wspomnieć, że od czasu ostatniej aktualizacji klasyfikacji FIGO w 2009 r. dokonano wielu postępów w zrozumieniu patologicznych i molekularnych cech raka endometrium. Obecnie dostępnych jest znacznie więcej danych dotyczących wyników i zachowań biologicznych w odniesieniu do kilku typów histologicznych. Odkrycia molekularne i genetyczne przyspieszyły od czasu opublikowania danych *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) i zapewniają większą jasność co do zróżnicowanego biologicznego charakteru tej grupy nowotworów endometrium i ich różnych wyników prognostycznych. Celem nowego systemu określania stopnia zaawansowania jest lepsze zdefiniowanie grup prognostycznych i stworzenie podstopy, które wskażą bardziej odpowiednie terapie chirurgiczne, radioterapeutyczne i systemowe. W 2023 roku została opublikowana nowa klasyfikacja FIGO (Tab. 4). Zmiany uwzględnione w systemie oceny zaawansowania z 2023 roku powinny zapewnić bardziej oparty na dowodach kontekst dla zaleceń dotyczących leczenia oraz umożliwić dokładniejsze gromadzenie danych na temat wyników leczenia i przeżywalności w przyszłości (Berek 2023). Niemniej jednak, badanie rejestracyjne dla pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, zostało rozpoczęte w 2019, w związku z czym obowiązywała wtedy klasyfikacja FIGO z 2009 roku.

Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO z 2009 roku (ESMO 2012).

Stadium	Definicja
<i>Stadium I: Nowotwór ograniczony do macicy.</i>	
Stadium IA	Nowotwór ograniczony do endometrium lub zajmuje mniej niż 50% grubości mięśnia macicy.
Stadium IB	Nowotwór zajmuje ponad 50% grubości mięśnia macicy.
<i>Stadium II: Nowotwór znajduje się w macicy i nacieka szyjkę macicy.</i>	
<i>Stadium III: Nowotwór rozprzestrzenił się poza trzon i szyjkę macicy na inną część/inne części żeńskich narządów płciowych (pochwa, jajnik, jajowód lub tkanki otaczające macicę) lub regionalne węzły chłonne. Stadium III dzieli się na stadia IIIA, IIIB, IIIC1 i IIIC2, w zależności od narządów zajętych przez nowotwór.</i>	
Stadium IIIA	Nowotwór zajmuje zewnętrzną błonę macicy (tzw. błonę surowiczą), jajowód/jajowody lub jajniki.

Stadium	Definicja
Stadium IIIB	Nowotwór zajmuje pochwę lub przymacicza (tkankę otaczającą szyjkę macicy).
Stadium IIIC1	Komórki nowotworowe występują w miednicznych węzłach chłonnych.
Stadium IIIC2	Komórki nowotworowe występują w okołoaortalnych węzłach chłonnych.
<i>Stadium IV: Nowotwór nacieka pęcherz moczowy, jelita lub rozprzestrzenił się do innych narządów w ciele (przerzuty*)</i>	
Stadium IVA	Nowotwór zajmuje pęcherz moczowy lub błonę śluzową jelita.
Stadium IVB	Komórki nowotworowe występują w węzłach chłonnych pachwinowych lub wewnątrz jamy brzusznej, lub w odległych narządach, takich jak wątroba czy płuca.

Tab. 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem (PTOK 2013).

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

Tab. 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO z 2023 roku (Berek 2023)*,**.

Stadium	Definicja
<i>Stadium I: Nowotwór ograniczony do trzonu macicy i jajnika***.</i>	
Stadium IA	Choroba ograniczona do endometrium lub nieagresywny typ histologiczny, tj. endometrium o niskim stopniu złośliwości, z inwazją mniej niż połowy miometrium bez lub z ogniskowym zajęciem przestrzeni limfatycznej (LVSI) lub choroba o dobrym rokowaniu; IA1 Nieagresywny typ histologiczny ograniczony do polipa endometrialnego lub ograniczony do endometrium; IA2 Nieagresywne typy histologiczne obejmujące mniej niż połowę miometrium bez LVSI lub z ogniskowym LVSI; IA3 Rak endometrioidalny o niskim stopniu złośliwości ograniczony do macicy i jajnika
Stadium IB	Nieagresywne typy histologiczne z inwazją połowy lub więcej miometrium i bez lub z ogniskowym LVSI^
Stadium IC	Agresywne typy histologiczne^^ ograniczone do polipa lub ograniczone do endometrium
<i>Stadium II: Inwazja zrębu szyjki macicy bez rozszerzenia poza macicę lub ze znacznym LVSI lub agresywne typy histologiczne z inwazją mięśniówki macicy</i>	
Stadium IIA	Inwazja zrębu szyjki macicy nieagresywnych typów histologicznych
Stadium IIB	Znaczne LVSI^ nieagresywnych typów histologicznych
Stadium IIC	Agresywne typy histologiczne^^ z zajęciem mięśniówki macicy

Stadium	Definicja
Stadium III: Miejscowy i/lub regionalny rozsiew nowotworu dowolnego podtypu histologicznego	
Stadium IIIA	Inwazja błony surowiczej macicy, przydatków lub obu narządów przez bezpośrednie rozszerzenie lub przerzuty IIIA1 Przerzuty do jajnika lub jajowodu (z wyjątkiem przypadków spełniających kryteria stopnia zaawansowania IA3) IIIA2 Zajęcie podśluzówki macicy lub rozprzestrzenienie się przez błonę surowiczą macicy
Stadium IIIB	Przerzuty lub bezpośredni rozsiew do pochwy i/lub do przymacicz lub otrzewnej miednicy mniejszej IIIB1 Przerzuty lub bezpośredni rozsiew do pochwy i/lub przymacicza IIIB2 Przerzuty do otrzewnej miednicy mniejszej
Stadium III	Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych lub obu tych węzłów jednocześnie IIIC1 Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy IIIC1i Mikroprzerzuty IIIC1ii Makroprzerzuty IIIC2 Przerzuty do węzłów chłonnych okołoaortalnych do naczyń nerkowych, z przerzutami lub bez przerzutów do węzłów chłonnych miednicy IIIC2i Mikroprzerzuty IIIC2ii Makroprzerzuty
Stadium IV: Przerzuty do błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub jelit i/lub przerzuty odległe	
Stadium IVA	Inwazja błony śluzowej pęcherza moczowego i/lub błony śluzowej jelita/jelita grubego
Stadium IVB	Przerzuty do otrzewnej jamy brzusznej poza miednicą
Stadium IVC	Przerzuty odległe, w tym przerzuty do dowolnych pozabrzuszných lub wewnątrzbrzusznych węzłów chłonnych powyżej naczyń nerkowych, płuc, wątroby, mózgu lub kości
EC - rak endometrioidalny; LVSI - zajęcie przestrzeni limfatycznej. * Rak endometrium jest oceniany chirurgicznie i badany patologicznie. Na wszystkich etapach należy odnotować stopień zaawansowania zmiany, typ histologiczny i LVSI. Jeśli jest to możliwe i dostępne, u wszystkich pacjentek z rakiem endometrium zaleca się przeprowadzenie badań klasyfikacji molekularnej (POLEmut, dMMR, NSMP, p53abn) w celu stratyfikacji prognostycznej grupy ryzyka oraz jako czynników, które mogą wpływać na decyzje dotyczące leczenia adiuwantowego i systemowego; ** We wczesnym raku endometrium standardowym zabiegem chirurgicznym jest całkowita histerektomia z obustronną salpingo-ooforektomią przy użyciu minimalnie inwazyjnego podejścia laparoskopowego. Procedury oceny stopnia zaawansowania obejmują omentektomię podkolanową w określonych podtypach histologicznych, takich jak surowiczy i niezróżnicowany rak endometrium, a także mięsakorak, ze względu na wysokie ryzyko mikroskopowych przerzutów do sieci. Ocena węzłów chłonnych powinna być wykonywana u pacjentów z grupy pośredniego/wysokiego ryzyka. Biopsja węzła chłonnego wartowniczego (SLN) jest odpowiednią alternatywą dla systematycznej limfadenektomii w celu określenia stopnia zaawansowania choroby. Biopsję SLN można również rozważyć u pacjentek z niskim/niskim/średnim ryzykiem, aby wykluczyć ukryte przerzuty do węzłów chłonnych i zidentyfikować chorobę rzeczywiście ograniczoną do macicy. Dlatego wytyczne ESGO-ESTRO-ESP dopuszczają podejście SLN u wszystkich pacjentek z rakiem endometrium, co jest popierane przez FIGO. W przypadku wczesnego raka endometrium biopsja SLN stanowi odpowiednią alternatywę dla systematycznej limfadenektomii w przypadkach wysokiego i średniego ryzyka w celu określenia stopnia zaawansowania, ponieważ zwiększy to wykrywalność choroby o małej objętości w węzłach chłonnych; *** Uważa się, że EC o niskim stopniu złośliwości obejmujące zarówno endometrium, jak i jajnik, mają dobre rokowanie i nie zaleca się leczenia adjuwantowego, jeśli spełnione są wszystkie poniższe kryteria. Chorobę ograniczoną do raka endometrioidalnego o niskim stopniu złośliwości obejmującego endometrium i jajniki (stadium IA3) należy odróżnić od rozległego rozsiewu raka endometrium do jajnika (stadium IIIA1) na podstawie następujących kryteriów: (1) nie występuje więcej niż powierzchowna inwazja miomietrium (<50%); (2) brak rozległego/znacznego LVSI; (3) brak dodatkowych przerzutów; oraz (4) guz jajnika jest jednostronny, ograniczony do jajnika, bez inwazji/pęknięcia torebki (odpowiednik pT1a); ^ LVSI zgodnie z definicją WHO 2021: rozległy/znaczący, zajęte ≥5 naczyń; ^^ Stopień zaawansowania i typ histologiczny gruczolakoraka surowiczego, gruczolakoraka jasnokomórkowego, raka podobnego do mezonefryny, raka endometrium typu żółdkowo-jelitowego, raka niezróżnicowanego i rakowiaka są z definicji uznawane za raki wysokiego stopnia. W przypadku EC, stopień jest oparty na proporcji obszarów litych: niski stopień = stopień 1 (.5%) i stopień 2 (6%-50%); i wysoki stopień = stopień 3 (>50%). Nadmierna atypia jądrowa podnosi stopień guza w stopniu 1 lub 2 o jeden. Obecność nietypowej atypii jądrowej w guzie o niskim stopniu złośliwości powinna skłonić do oceny p53 i rozważenia raka surowiczego. Gruczolakoraki z różnicowaniem płaskonabłonkowym są klasyfikowane zgodnie z mikroskopowymi cechami komponentu gruczolakowego. - Nieagresywne typy histologiczne składają się z EC o niskim stopniu złośliwości (stopień 1 i 2). Agresywne typy histologiczne składają się z EC o wysokim stopniu złośliwości (stopień 3), surowiczych, jasnokomórkowych, niezróżnicowanych, mieszanych, mezonefrynopodobnych, raków śluzowych przewodu pokarmowego i mięsaków.	

Stadium	Definicja
	- Należy zauważyć, że EC o wysokim stopniu złośliwości (stopień 3) są chorobą niejednorodną pod względem prognostycznym, klinicznym i molekularnym oraz typem nowotworu 3, który najbardziej korzysta z zastosowania klasyfikacji molekularnej w celu poprawy prognozowania i podejmowania decyzji dotyczących leczenia. Bez klasyfikacji molekularnej, EC o wysokim stopniu złośliwości nie mogą być odpowiednio przypisane do grupy ryzyka, a zatem profilowanie molekularne jest szczególnie zalecane u tych pacjentów. Ze względów praktycznych i w celu uniknięcia niedostatecznego leczenia pacjentów, jeśli klasyfikacja molekularna jest nieznana, EC o wysokim stopniu złośliwości zostały zgrupowane razem z agresywnymi typami histologicznymi w aktualnej klasyfikacji FIGO. ^^^ Mikrop przerzuty są uważane za przerzuty (pN1 (mi)). Znaczenie prognostyczne izolowanych komórek nowotworowych (ITC) jest niejasne. Obecność ITC powinna być udokumentowana i jest uznawana za pN0(i+). Zgodnie z TNM8, makrop przerzuty mają wielkość >2 mm, mikrop przerzuty mają wielkość 0,2-2 mm i/lub >200 komórek, a izolowane komórki nowotworowe mają wielkość 0,2 mm i 200 komórek w klasyfikacji ustalonej przez FIGO i American Joint Committee on Cancer

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obecnie nie istnieją żadne skuteczne badania profilaktyczne pozwalające wykryć wczesnego bezobjawowego raka endometrium, nowotwór ten zwykle dość wcześnie daje charakterystyczne objawy: plamienia i krwawienia z dróg rodnych. Ponieważ występuje w większości przypadków po menopauzie, taki objaw zwykle wywołuje niepokój pacjentek i skłania je do wizyty u lekarza. Z tego właśnie powodu większość przypadków raka endometrium wykrywa się wcześnie, rokuje dobrze i daje duże nadzieje na wyleczenie. Każde nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych u kobiet po menopauzie powinno skłonić do pilnej wizyty u lekarza w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego endometrium. Niekiedy jednak choroba ujawnia się dopiero w zaawansowanej postaci, gdy obecne są przerzuty do innych narządów jamy brzusznej lub węzłów chłonnych (MP 2021).

Ból w miednicy, wyczuwanie guza i utrata masy ciała bez starań również mogą również być objawami raka endometrium. Objawy te występują częściej w późniejszych stadiach choroby (American Cancer Society 2019).

Pełne badanie ginekologiczne z biopsją lub tyżeczkowaniem jamy macicy połączone z USG przezpochwym pozwalają często wykryć raka endometrium we wczesnych stadiach, nawet w stadium przedrakowym. Tym sposobem bardzo szybko można wykryć nieprawidłowe (atypowe) endometrium i wcześnie rozpocząć diagnostykę histopatologiczną. Dlatego tak ważne są regularne kontrole ginekologiczne (MP 2021).

Aby ocenić rokowanie, a tym samym zaplanować odpowiednie postępowanie terapeutyczne, wymagane jest precyzyjne określenie grupy ryzyka zgonu z powodu nowotworu. Spośród znanych czynników prognostycznych w raku endometrium należy wymienić: stopień zaawansowania choroby, typ histologiczny guza, grading nowotworu, obecność nacieków przestrzeni limfatycznych (ang. *lymphovascular space invasion*, LVSI). Czynniki te uzyskiwane są na podstawie histopatologicznej oceny materiału pooperacyjnego, od wielu lat stanowią punkt wyjścia dla doboru terapii adjuwantowej. Precyzyjna ocena rokowania wymaga uwzględnienia wszystkich wymienionych wyżej czynników prognostycznych. Opierając się na analizie wyników badań dotyczących terapii adjuwantowej w raku endometrium, wyróżniono szereg grup ryzyka pomocnych przy planowaniu terapii uzupełniającej. We wspólnych rekomendacjach *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO), *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO) oraz *European Society of Pathology* (ESP) wyróżniły następujące grupy ryzyka wznowy raka endometrium i zgonu z jego powodu:

- grupa niskiego ryzyka,

- grupa pośredniego ryzyka,
- grupa pośredniego-wysokiego ryzyka,
- grupa wysokiego ryzyka,
- rak zaawansowany,
- rak z przerzutami (Szubert 2022).

W porównaniu z wcześniejszymi wytycznymi w ostatnio opublikowanych rekomendacjach ESGO/ESTRO/ESP proponują dwie równoległe klasyfikacje grup ryzyka raka endometrium, z których jedna jest oparta na tradycyjnej ocenie histopatologicznej, z kolei druga wykorzystuje klasyfikację molekularną (Tab. 5) (Szubert 2022).

Tab. 5. Klasyfikacja grup ryzyka raka endometrium na podstawie ESGO/ESTRO/ESP (Szubert 2022).

Grupa ryzyka raka endometrium	Klasyfikacja molekularna nieznana	Z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej
Niskie ryzyko	• FIGO IA, rak endometrialny, G1/G2, brak lub jedynie ogniskowe LVSI	• FIGO I-II, rak endometrialny z mutacją POLE, brak choroby resztkowej po operacji; • FIGO IA, rak endometrialny G1/G2, dMMR lub NSMP, LVSI - brak lub ogniskowe
Ryzyko pośrednie	• FIGO IB, rak endometrialny, G1/G2, LVSI - brak lub ogniskowe; • FIGO IA, rak endometrialny, G3, LVSI - brak lub ogniskowe; • FIGO IA, rak nieendometrialny (surowiczy, jasnokomórkowy, niezróżnicowany, mięsakorak, mieszany) bez inwazji miometrium	• FIGO IB, rak endometrialny G1/G2, dMMR lub NSMP, LVSI - brak lub ogniskowe; • FIGO IA, rak endometrialny G3, dMMR lub NSMP, LVSI - brak lub ogniskowe; • FIGO IA, mutacja TP53 i/lub rak nieendometrialny (surowiczy, jasnokomórkowy, niezróżnicowany, mięsakorak, mieszany), bez inwazji miometrium
Ryzyko pośrednio-wysokie	• FIGO I, rak endometrialny. Istotne LVSI niezależnie od głębokości nacieku i stopnia; • FIGO IB, rak endometrialny G3 niezależnie od LVSI; • FIGO II	• FIGO I, rak endometrialny, dMMR lub NSMP, istotne LVSI niezależnie od nacieku miometrium i stopnia; • FIGO IB, rak endometrialny G3, dMMR lub NSMP, niezależnie od LVSI; • FIGO II, rak endometrialny, dMMR lub NSMP
Wysokie ryzyko	• FIGO III-IVA bez choroby resztkowej; • FIGO I-IVA, rak nieendometrialny z naciekiem miometrium, bez choroby resztkowej	• FIGO III-IVA, rak endometrialny, dMMR lub NSMP, bez choroby resztkowej; • FIGO I-IVA, mutacja TP53, z naciekiem miometrium, bez choroby resztkowej; • FIGO I-IVA, rak nieendometrialny, dMMR lub NSMP, z naciekiem miometrium, bez choroby
Choroba zaawansowana	• FIGO III-IVA z chorobą resztkową; • FIGO IVB	• FIGO III-IVA z chorobą resztkową - każdy podtyp molekularny; • FIGO IVB - każdy podtyp molekularny
FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics; LVSI - nacieki przestrzeni limfatycznej; dMMR - upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów; NSMP - nowotwory, które nie mogą zostać sklasyfikowane jako nowotwory z mutacją POLE, z dMMR ani z mutacją TP53; POLE - gen podjednostki katalitycznej polimerazy DNA epsilon		

Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie i szanse wyleczenie są duże, sięgając 80-90% przeżyć 5-

letnich (Tab. 6). W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze, konieczne jest bardziej agresywne leczenie i udaje się wyleczyć 30-50% chorych. Niezwykle ważne jest, by leczenie rozpoznanego raka trzonu macicy prowadzone było w specjalistycznym ośrodku onkologicznym. Zwiększa to znacznie szanse chorych na wyleczenie, zwłaszcza dzięki szybkiemu ustaleniu właściwego rozpoznania i dostosowaniu do niego leczenia (Wielkopolskie Centrum Onkologii 2024).

Tab. 6. 5-letnie przeżycie według stopnia zaawansowania na podstawie FIGO z 2009 roku (PTOK 2013).

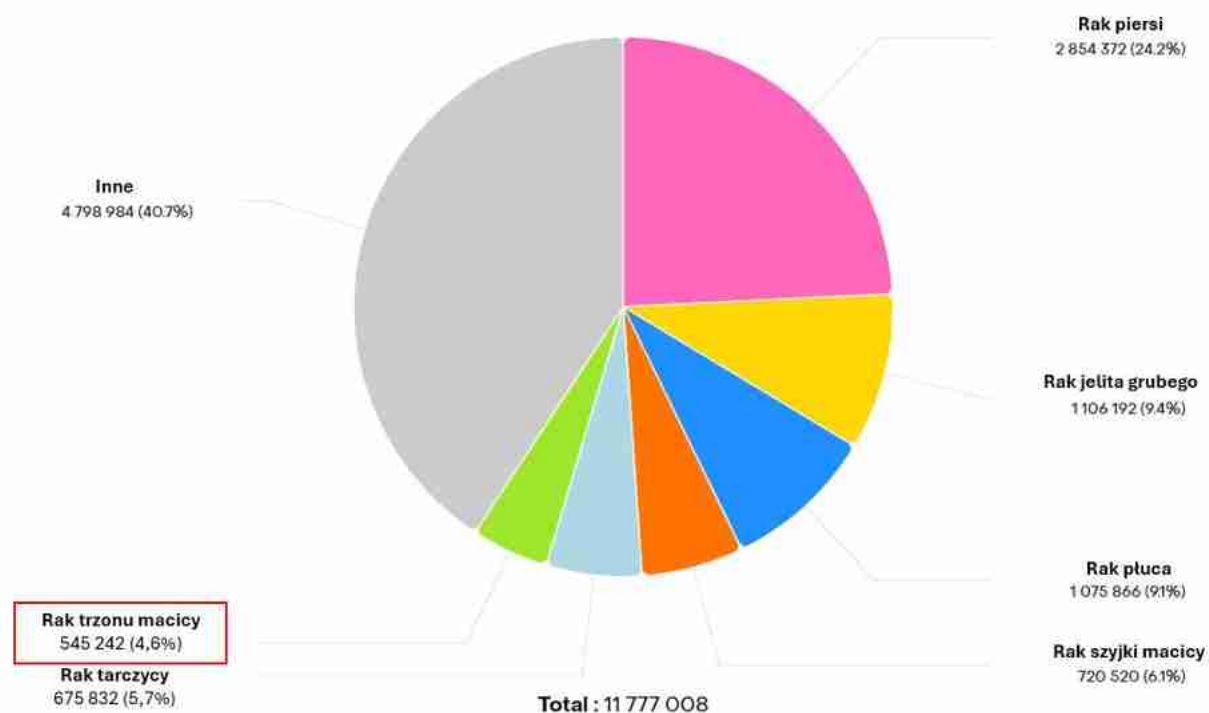
Stopień FIGO	5-letnie przeżycie
IA	96%
IB	87%
II	80%
IIIA	48%
IIIB	53%
IIIC1	60%
IIIC2	53%
IVA	57%
IVB	16%

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

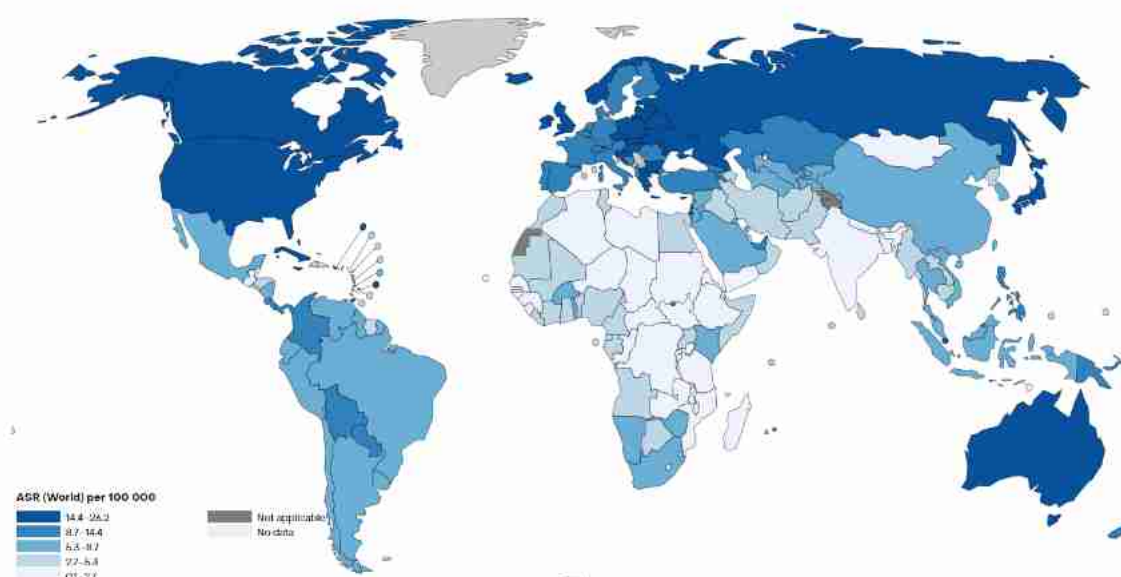
2.1.4.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie

Rak trzonu macicy to szósty z kolei najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy wśród kobiet zarówno w Europie jak i na świecie. Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN, która została przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory* pokazują, że w 2022 roku na świecie wśród kobiet zarejestrowano około 12 mln przypadków zachorowań na jakikolwiek nowotwór, z czego około 545 tys. stanowił nowotwór trzonu macicy. Nowotwór ten odpowiadał za 4,6% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory wśród kobiet (Ryc. 1) (GLOBOCAN 2024) Zapadalność na raka endometrium w zależności od kraju przedstawiono na Ryc. 2.

Ryc. 1. Liczba zachorowań wśród kobiet z powodu nowotworów na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).

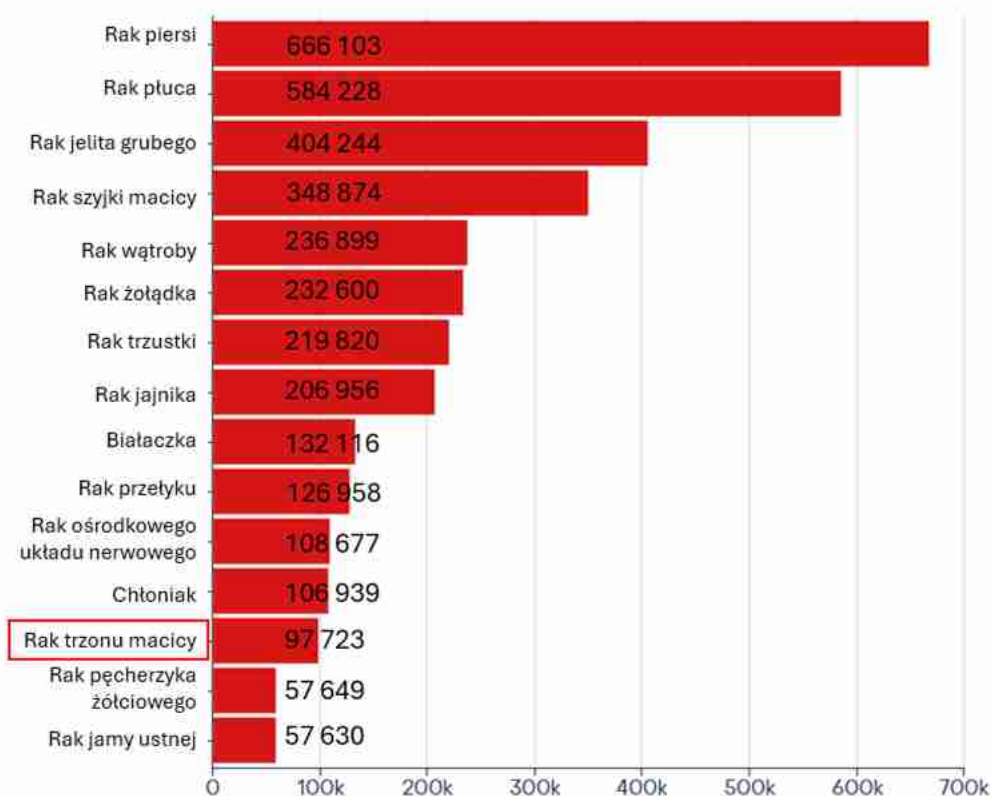


Ryc. 2. Szacunkowa zapadalność na raka trzonu macicy w 2022 roku na świecie (GLOBOCAN 2024).

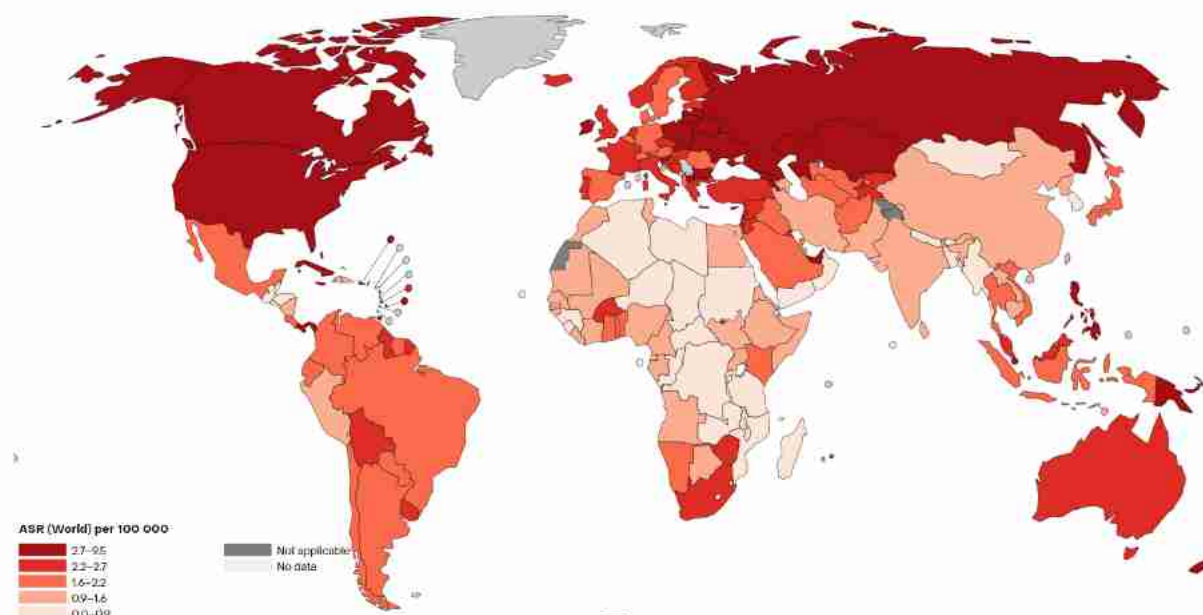


W 2022 z powodu jakiegokolwiek nowotworu na świecie zmarło 4,3 mln kobiet. Rak trzonu macicy doprowadził do zgonu 97 723 (2,3%) pacjentek (Ryc. 3). Spośród wszystkich zgonów na raka endometrium, 30 272 (31,0%) z nich zostało odnotowane w Europie (GLOBOCAN 2024). Największe wskaźniki umieralności standaryzowane wiekiem są odnotowywane w krajach Europy Wschodniej (Polska 3,5/100 000, Litwa 3,5/100 000, Białoruś 3,8/100 000, Ukraina 3,7/100 000), w Stanach Zjednoczonych (3,1/100 000), Kanadzie (3,3/100 000) i Rosji (3,7/100 000) (Ryc. 4).

Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu nowotworu wśród kobiet w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



Ryc. 4. Szacunkowa umieralność na raka trzonu macicy w 2022 roku na świecie (GLOBOCAN 2024).



Według danych z Cancer.Net rak trzonu macicy jest najczęstszym nowotworem żeńskich narządów rozrodczych. Szacunki *American Cancer Society* dotyczące raka macicy w Stanach Zjednoczonych na rok 2024 są następujące:

- zdiagnozowanych zostanie około 67 880 nowych przypadków raka macicy;

- około 13 250 kobiet umrze z powodu raka macicy.

Szacunki te obejmują zarówno nowotwory endometrium, jak i mięsaki macicy. Do 10% nowotworów macicy to mięsaki, więc rzeczywiste liczby przypadków raka endometrium i zgonów są nieco niższe niż te szacunki (Cancer.Net 2024).

Rak endometrium dotyka głównie kobiety po menopauzie. Średni wiek kobiet, u których zdiagnozowano raka endometrium wynosi 60 lat. Jest on rzadki u kobiet w wieku poniżej 45 lat. Rak ten występuje częściej u kobiet rasy czarnej niż u kobiet rasy białej. W ciągu ostatniej dekady wskaźniki zachorowalności nadal rosły o około 1% rocznie u kobiet rasy białej i od 2% do 3% rocznie u kobiet ze wszystkich innych grup rasowych/etnicznych. Rak macicy jest jednym z niewielu nowotworów o rosnącej śmiertelności; od połowy 2000 roku wskaźnik umieralności wzrastał o 1,7% rocznie. Kobiety rasy czarnej są bardziej narażone na śmierć z tego powodu. Obecnie w Stanach Zjednoczonych żyje ponad 600 000 osób, które przeżyły raka endometrium (Cancer.Net 2024).

W Europie w 2022 roku łącznie odnotowano około 4,5 mln zachorowań na jakikolwiek nowotwór, z czego 2,1 mln wystąpiło wśród kobiet. Rak trzonu macicy był czwartym co do częstości występowania typem nowotworu. Został on zarejestrowany u 124 874 pacjentek co stanowiło 6,0% wszystkich zachorowań. W 2022 roku standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności w Europie z powodu raka endometrium wynosił 2,8/100 000 (GLOBOCAN 2024).

European Cancer Information System (ECIS) dostarcza najnowszych informacji na temat wskaźników określających ilościowo obciążenie chorobami nowotworowymi w całej Europie. Umożliwia badanie wzorców geograficznych i trendów czasowych w zakresie zachorowalności, umieralności i przeżywalności w całej Europie w odniesieniu do głównych jednostek nowotworowych.

Według danych ECIS w 2022 roku standaryzowana wiekiem średnia zapadalność na raka trzonu macicy w krajach europejskich (EU-27) wynosiła 26,6/100 000 osób, a umieralność 6,2/100 000 osób. **Największą zapadalność odnotowano w Słowacji, Litwie i w Polsce.** Z kolei najmniejszą zapadalność zaobserwowano w Luksemburgu, Austrii i Portugalii. W Grecji odnotowano znacznie wyższy wskaźnik zachorowalności niż średnia dla krajów europejskich, ale wskaźnik umieralności był niższy. Najniższy wskaźnik umieralności zaobserwowano w Luksemburgu a **najwyższy w Polsce, Łotwie i Cyprze** (ECIS 2024). W Tab. 7 przedstawiono wszystkie dane dotyczące zapadalności i umieralności w krajach należących do Unii Europejskiej. Na czerwono zaznaczono państwa, w których zarówno wskaźnik zapadalności, jak i śmiertelności były wyższe od średniej dla wszystkich krajów należących do Unii Europejskiej.

Tab. 7. Szacunkowa zapadalność i umieralność na raka trzonu macicy w krajach europejskich w 2022 roku (ECIS 2024)*.

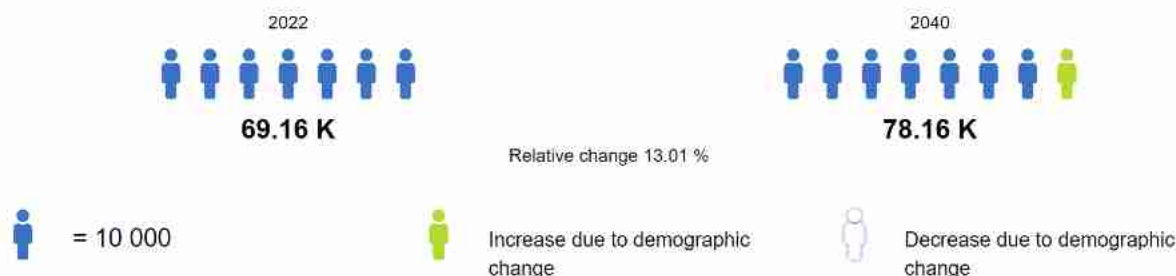
Kraj w Europie	Zapadalność	Śmiertelność
EU-27	26,6	6,2
Austria	19,2	5,1
Belgia	22,2	5,6
Bułgaria	28,7	7,4
Chorwacja	34,4	6,9
Cypr	34,4	10,5
Czechy	28,8	6,1

Kraj w Europie	Zapadalność	Śmiertelność
Dania	28,9	5,4
Estonia	32,1	6,5
Finlandia	27,0	6,1
Francja	25,2	6,6
Grecja	31,8	6,0
Hiszpania	24,8	5,6
Holandia	23,2	6,0
Irlandia	32,0	7,8
Litwa	38,6	8,1
Luksemburg	16,4	3,1
Łotwa	31,8	10,4
Malta	36,4	7,3
Niemcy	22,9	4,6
Polska	37,6	10,6
Portugalia	20,8	6,0
Rumunia	21,2	4,6
Słowacja	41,2	9,2
Słowenia	32,6	8,3
Szwecja	27,6	6,5
Węgry	30,1	6,6
Włochy	27,4	5,8

* Na czerwono zaznaczono państwa, w których zarówno wskaźnik zapadalności, jak i śmiertelności było wyższy od średniej dla wszystkich krajów należących do Unii Europejskiej.

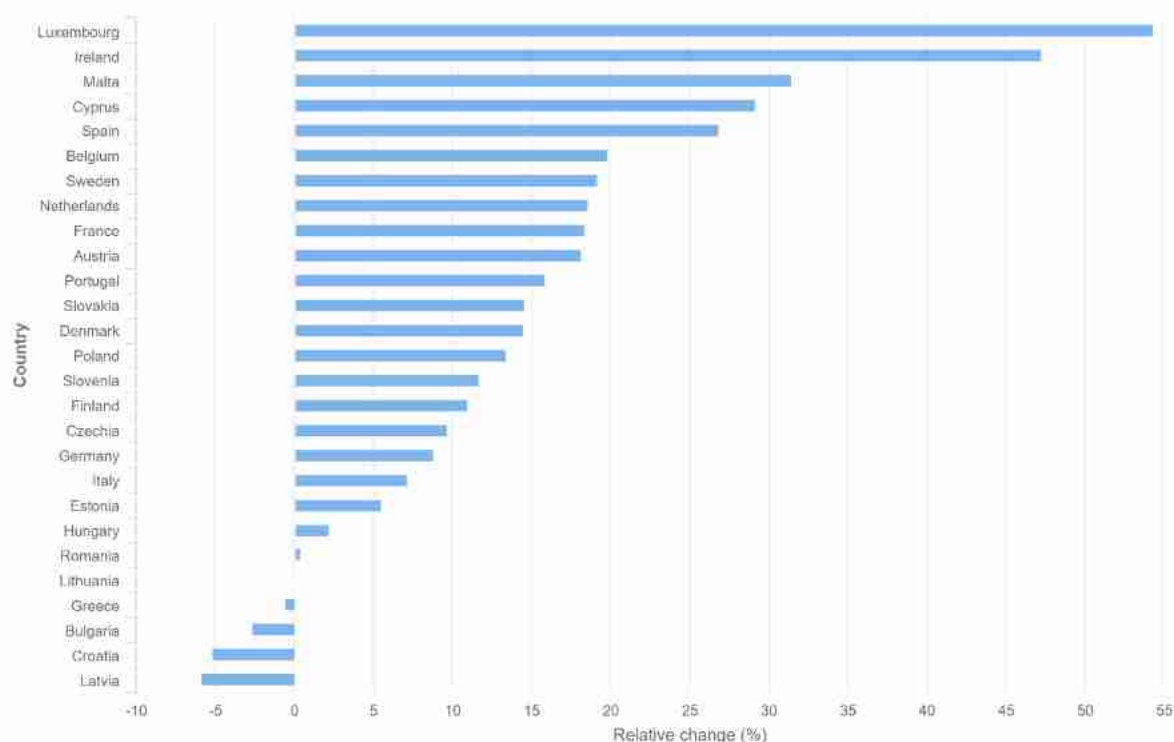
Na stronie ECIS można znaleźć również informacje dotyczące przewidywanych wskaźników zapadalności oraz umieralności na raka endometrium w 2040 roku. Według danych *European Cancer Information System* w 2022 roku w Europie odnotowano 69 160 przypadków zachorowań na raka trzonu macicy. W 2040 roku nastąpi wzrost zachorowań o 13,01%, co oznacza 78 160 zachorowań wśród kobiet (Ryc. 5).

Ryc. 5. Szacunkowa zachorowalność na raka trzonu macicy w krajach europejskich w 2040 roku (ECIS 2024).



Największy wzrost zachorowań będzie zauważalny w Luksemburgu, Irlandii i w Malcie. Z kolei spadek zachorowań będzie odnotowywany w Grecji, Bułgarii, Chorwacji i Łotwie. W Polsce według szacunków zachorowalność ma wzrosnąć o 13,4% (Ryc. 6) (ECIS 2024).

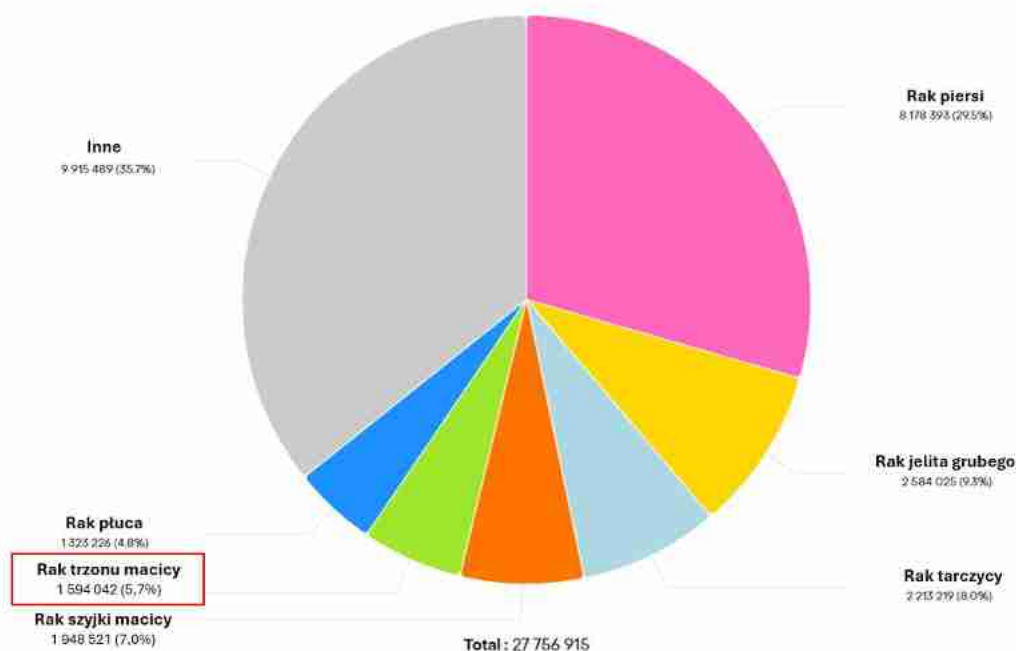
Ryc. 6. Szacowana względna zmiana zachorowalności w latach 2022-2040 według krajów (ECIS 2024).



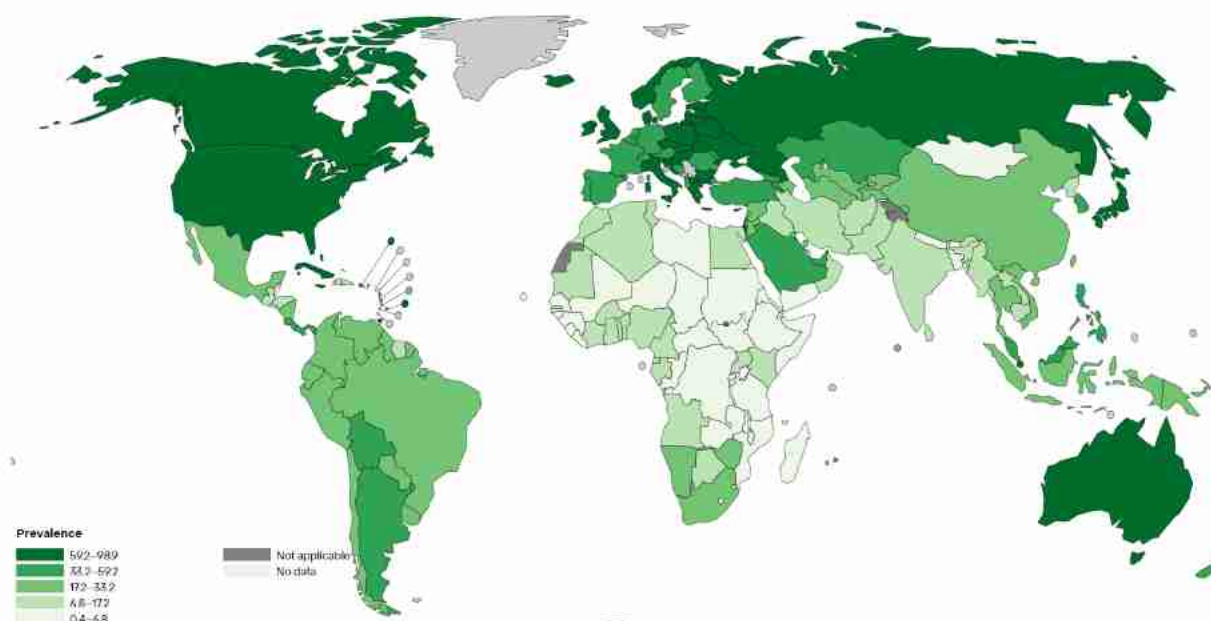
2.1.4.2 Chorobowość w Europie i na świecie

W 2022 roku na świecie jednoroczna i 3-letnia chorobowość na raka trzonu macicy wyniosła odpowiednio 351 tys. oraz ponad 997 tys., co stanowiło 5,0% i 5,4% ogólnej liczby kobiet chorych na nowotwory na świecie. Z kolei 5-letnia chorobowość na raka endometrium wyniosła około 1,6 mln, co odpowiadało 5,7% wszystkich zachorowań na nowotwór (Ryc. 7). Największa 5-letnia chorobowość obserwowana jest w krajach Ameryki Północnej oraz w Europie, Rosji oraz Australii (Ryc. 8). Jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość wśród kobiet w Europie w 2022 roku wynosiła odpowiednio 110 tys. (6,5% z wszystkich nowotworów), 310 tys. (7,0% z wszystkich nowotworów) i 491 tys. (7,3% z wszystkich nowotworów) (GLOBOCAN 2024).

Ryc. 7. Pięcioletnia chorobowość na raka trzonu macicy na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



Ryc. 8. Szacunkowa 5-letnia chorobowość w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako odsetek na 100 tys. ludności, wśród kobiet we wszystkich grupach wiekowych łącznie (GLOBOCAN 2024).



Na stronie internetowej *European Cancer Information System* (ECIS) znaleziono informacje dotyczące chorobowości w różnych krajach europejskich. W Tab. 8 przedstawiono wielkość populacji i szacowaną chorobowość na dzień 01.01.2020 r. według kraju lub obszaru europejskiego. Nie ograniczono wyszukiwania do wieku ani liczby lat od diagnozy. Wyświetlane statystyki to skumulowana liczba zachorowań, surowe i skorygowane względem wieku skumulowane proporcje chorobowości (na 100 000). Na czerwono zaznaczono kraje, których współczynniki chorobowości są wyższe od współczynnika chorobowości obliczonego dla 27 krajów wchodzących w skład Unii Europejskiej (EU-27).

Tab. 8. Szacunkowa chorobowość według kraju, bez ograniczeń wiekowych i bez ograniczeń lat od momentu diagnozy w 2020 roku (ECIS 2024)*.

Kraj	Populacja	Skumulo- wana liczba zachorowań	Surowy współczynnik chorobowości (100 000)	Standaryzowany wie- kiem współczynnik cho- robowości (100 000)
EU-27	228 800 000	908 137	397,0	343,1
Europa Środ- kowa	100 400 000	375 124	373,7	317,3
Europa Wschodnia	34 597 213	159 023	459,6	416,0
Południowa Europa	63 994 271	243 510	380,5	321,2
Północna Eu- ropa	8 561 086	36 192	422,8	389,7
Austria	4 522 292	15 387	340,3	303,0
Belgia	5 841 215	21 626	370,2	337,8
Bułgaria	3 581 836	17 825	497,6	414,0
Chorwacja	2 086 515	9 680	463,9	386,5
Cypr	453 534	1 343	296,2	329,9
Czechy	5 421 943	28 882	532,7	479,8
Dania	2 925 845	11 412	390,0	362,0
Estonia	699 699	3 361	480,4	397,0
Finlandia	2 797 030	12 997	464,7	381,1
Francja	34 787 547	114 749	329,9	289,3
Grecja	5 503 077	20 990	381,4	321,2
Hiszpania	24 133 301	83 398	345,6	311,5
Holandia	8 759 554	28 056	320,3	301,3
Irlandia	2 506 783	6 244	249,1	304,6
Islandia	177 193	442	249,7	303,1
Litwa	1 489 736	9 067	608,6	502,6
Luksemburg	311 144	856	275,1	317,3
Łotwa	1 026 719	5 126	499,2	401,9
Malta	248 802	1 021	410,4	397,7
Niemcy	42 129 098	182 353	432,8	343,8
Norwegia	2 661 018	11 341	426,2	439,5
Polska	19 584 757	81 147	414,3	384,3
Portugalia	5 435 932	14 203	261,3	214,0
Północna Ir- landia	964 513	3 412	353,8	379,5
Rumunia	9 868 177	44 795	453,9	416,0
Słowacja	2 792 523	13 615	487,6	484,0
Słowenia	1 044 795	5 043	482,7	411,2
Szkocja	2 809 588	9 286	330,5	314,4
Szwajcaria	4 337 170	12 954	298,7	279,3
Szwecja	5 131 775	21 778	424,4	389,7
Walia	1 603 329	6 816	425,1	383,0
Węgry	5 088 736	24 363	478,8	416,0
Wielka Bryta- nia	28 560 261	92 818	325,0	323,9

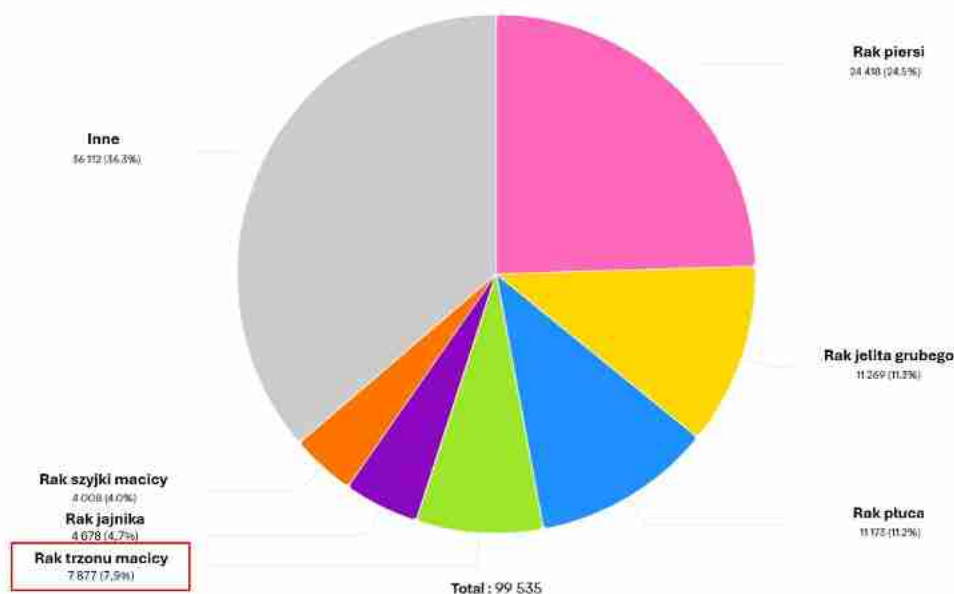
Kraj	Populacja	Skumulowana liczba zachorowań	Surowy współczynnik chorobowości (100 000)	Standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości (100 000)
Włochy	30 591 392	128 822	421,1	339,5
* Na czerwono zaznaczono kraje, których współczynniki chorobowości są wyższe od współczynnika chorobowości obliczonego dla 27 krajów wchodzących w skład Unii Europejskiej (EU-27).				

2.1.4.3 Zapadalność i umieralność w Polsce

W 2015 roku w Polsce nowotwór złośliwy trzonu macicy był czwartym najczęściej wykrywanym nowotworem złośliwym w populacji kobiet (po raku piersi, jelita grubego i płuc) - zarejestrowano 6 243 nowe przypadki, co stanowiło 7,6% wszystkich raków, z kolei liczba zgonów w wyniku tej choroby wynosiła 1 690 (3,8%) (Markowska 2018).

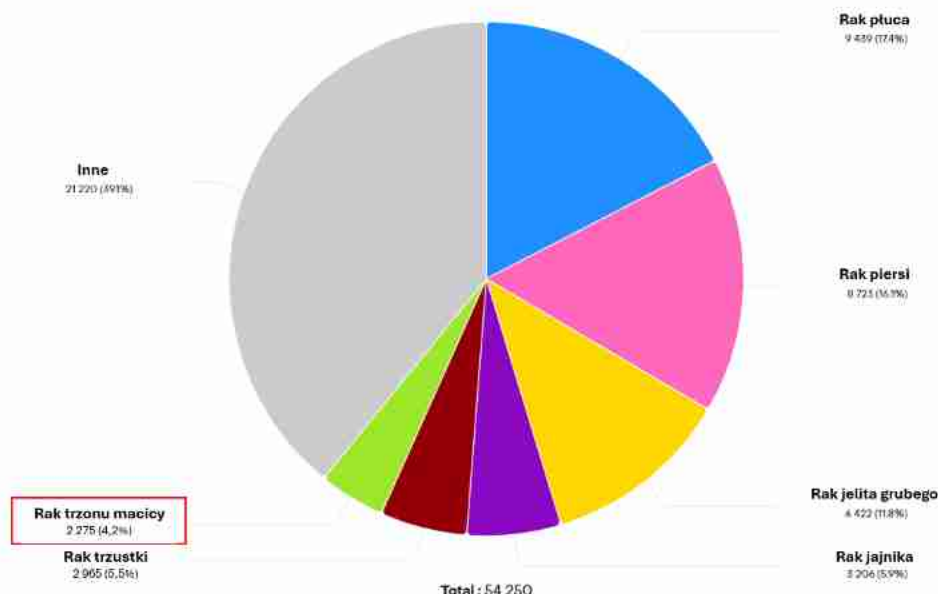
Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN, która została przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory* pokazują, że w 2022 roku w Polsce odnotowano około 8 tys. przypadków raka trzonu macicy, co stanowi 7,9% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 9).

Ryc. 9. Liczba zachorowań z powodu raka wśród kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



Rak trzonu macicy był szóstym co do liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów w Polsce (4,2% spośród wszystkich nowotworów) (Ryc. 10). Łącznie odnotowano 2 275 przypadków zgonów z powodu tego nowotworu. Nowotworami, które częściej doprowadzały do zgonu pacjentki były: rak płuca, rak piersi, rak jelita grubego, rak jajnika i rak trzustki.

Ryc. 10. Liczba zgonów z powodu raka wśród kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2022 roku odnotowano 5 995 nowych zachorowań oraz 1 755 zgonów wśród kobiet z powodu raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce. W Tab. 9 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka endometrium oraz prognozowane liczby wystąpień tej choroby wśród kobiet w 2024 roku.

Tab. 9. Dane Krajowego Rejestru Nowotworu dotyczące zapadalności i umieralności na rak endometrium w Polsce (KRN 2022, KRN 2024).

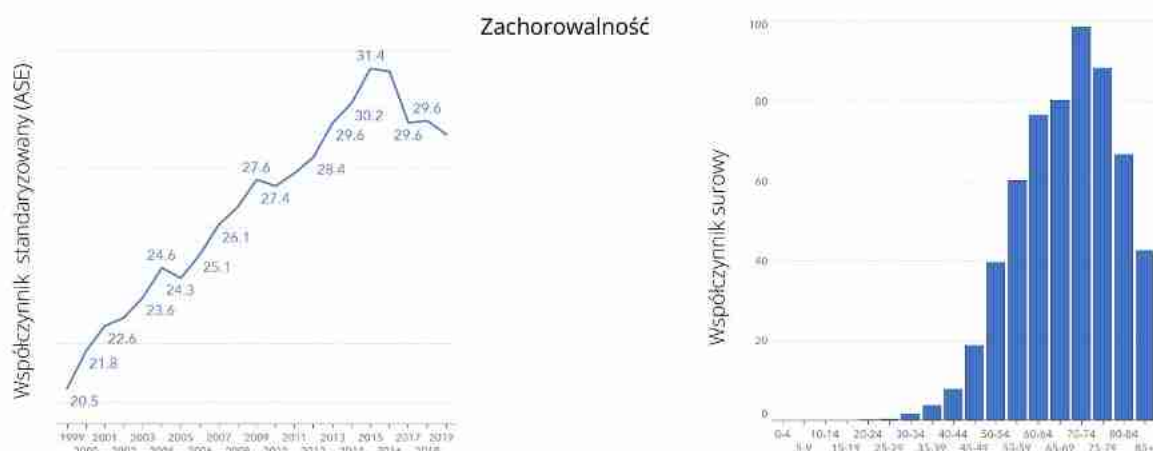
Parametr	Zapadalność	Umieralność
Liczba przypadków w 2022	5 995	1 755
Współczynnik surowy	30,7	9,0
Współczynnik standaryzowany wiekiem - standardowa populacja świata (ASW)	15,1	3,1
Współczynnik standaryzowany - standardowa populacja Europy (ASE)	28,6	8,2
Ryzyko skumulowane	2,9	1,1
Odsetek wśród wszystkich nowotworów złośliwych (%)	6,6	4,0
Prognozowana liczba przypadków w roku 2024	7 782	2 553
Prognozowany współczynnik standaryzowany (ASE) dla 2024	35,1	10,9

W Biuletynie Statystycznym Ministra Zdrowia z 2023 roku, można znaleźć informację, że w 2020 roku w Polsce ogółem odnotowano 5 238 przypadków zachorowań na raka trzonu macicy, co przełożyło się na wskaźnik zachorowalności 26,5/100 000 (Biuletyn Statystyczny 2023).

Zapadalność na raka trzonu macicy w Polsce z roku na rok wzrasta. W 1999 roku współczynnik standaryzowany wynosił 20,5, a w 2009 - 27,6. Najwyższy wskaźnik odnotowano w 2015 roku

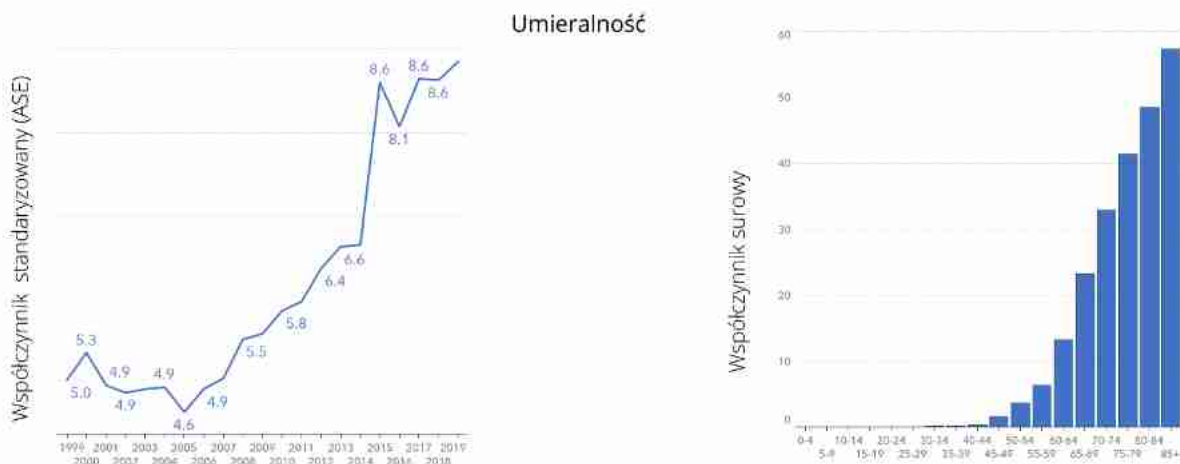
- 31,4. Od 2015 roku można zauważyć spadek zachorowalności, ale utrzymujący się na poziomie około 30,0 (Ryc. 11) (KRN 2022).

Ryc. 11. Zapadalność na raka endometrium w latach 1999-2019 w Polsce (KRN 2022).



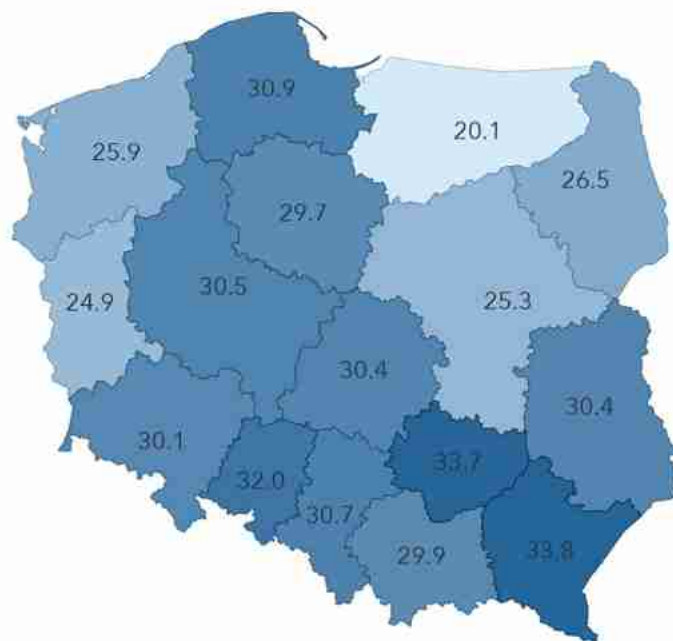
Umieralność z kolei, od 2005 roku nieustannie wzrasta. W 2005 współczynnik standaryzowany umieralności wynosił 4,6, a w 2019 8,9. Na Ryc. 12 przedstawiono jak zmieniał się współczynnik umieralności w Polsce w latach 2009-2019.

Ryc. 12. Umieralność na raka endometrium w latach 1999-2019 w Polsce (KRN 2022).

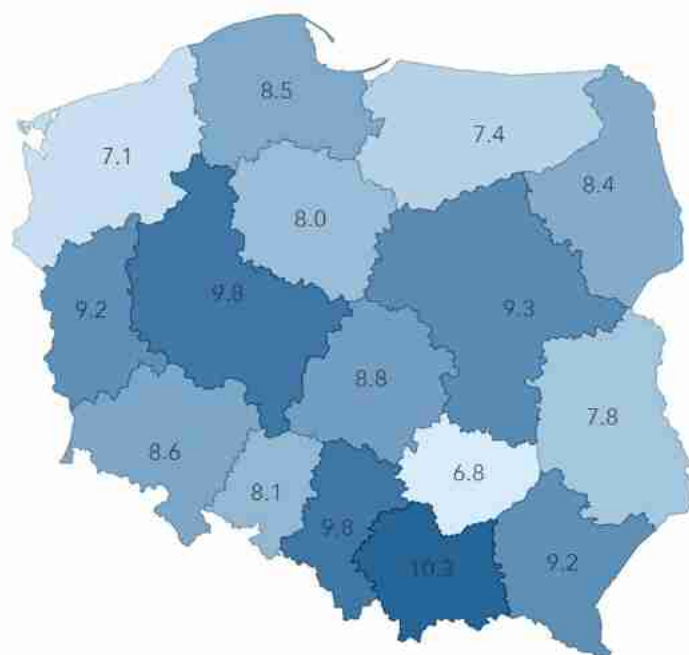


Spśród wszystkich województw w Polsce, w 2019 roku najwyższe zapadalności na raka trzonu macicy odnotowywano w województwie podkarpackim, świętokrzyskim, opolskim, pomorskim i śląskim (współczynnik standaryzowany ASE odpowiednio: 33,8, 33,7, 32,0, 30,9 i 30,7). Z kolei najniższe wskaźniki zaobserwowano w województwach warmińsko-mazurskim (20,1) i lubuskim (24,9) (Ryc. 13). Umieralność największa była w województwie małopolskim (6,2), a najmniejsza w województwie świętokrzyskim (Ryc. 14) (KRN 2022).

Ryc. 13. Zapadalność na raka endometrium w zależności od województwa w 2019 roku (KRN 2022).



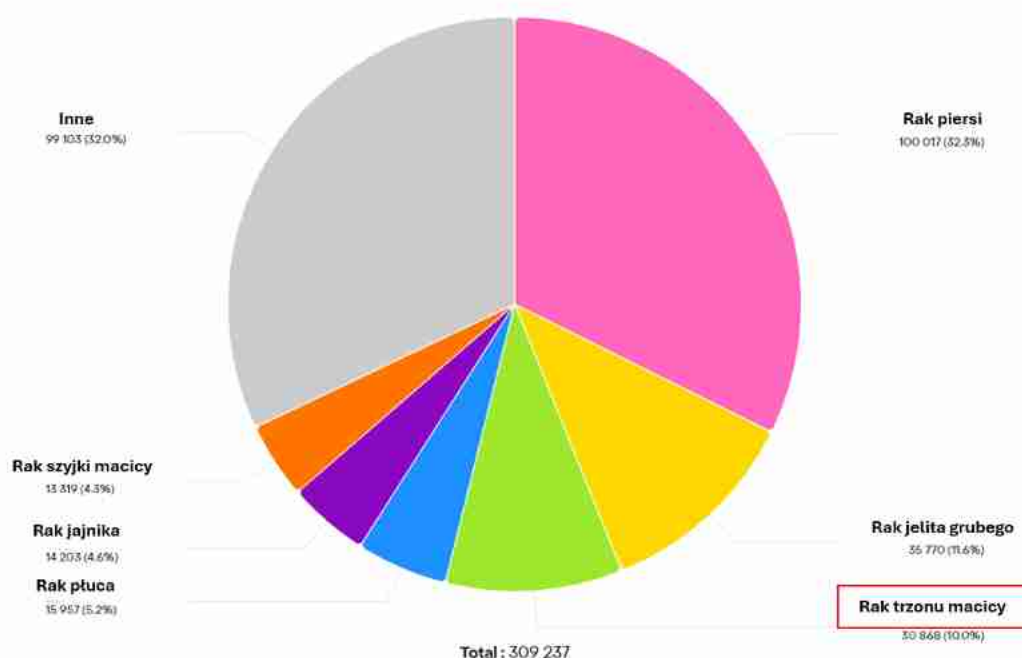
Ryc. 14. Umieralność na raka endometrium w zależności od województwa w 2019 roku (KRN 2022).



2.1.4.4 Chorobowość w Polsce

W 2022 roku w Polsce, jednoroczna i 3-letnia chorobowość na raka trzonu macicy (rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku i 3 lat) wyniosła odpowiednio 6 974 oraz 19 544, co stanowiło 8,9% i 9,5% ogólnej liczby kobiet chorych na nowotwory w Polsce. Z kolei 5-letnia chorobowość na raka endometrium wyniosła 30 868, co odpowiadało 10,0% wszystkich zachorowań na nowotwór (Ryc. 15) (GLOBOCAN 2024).

Ryc. 15. Pięcioletnia chorobowość na raka trzony macicy w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).



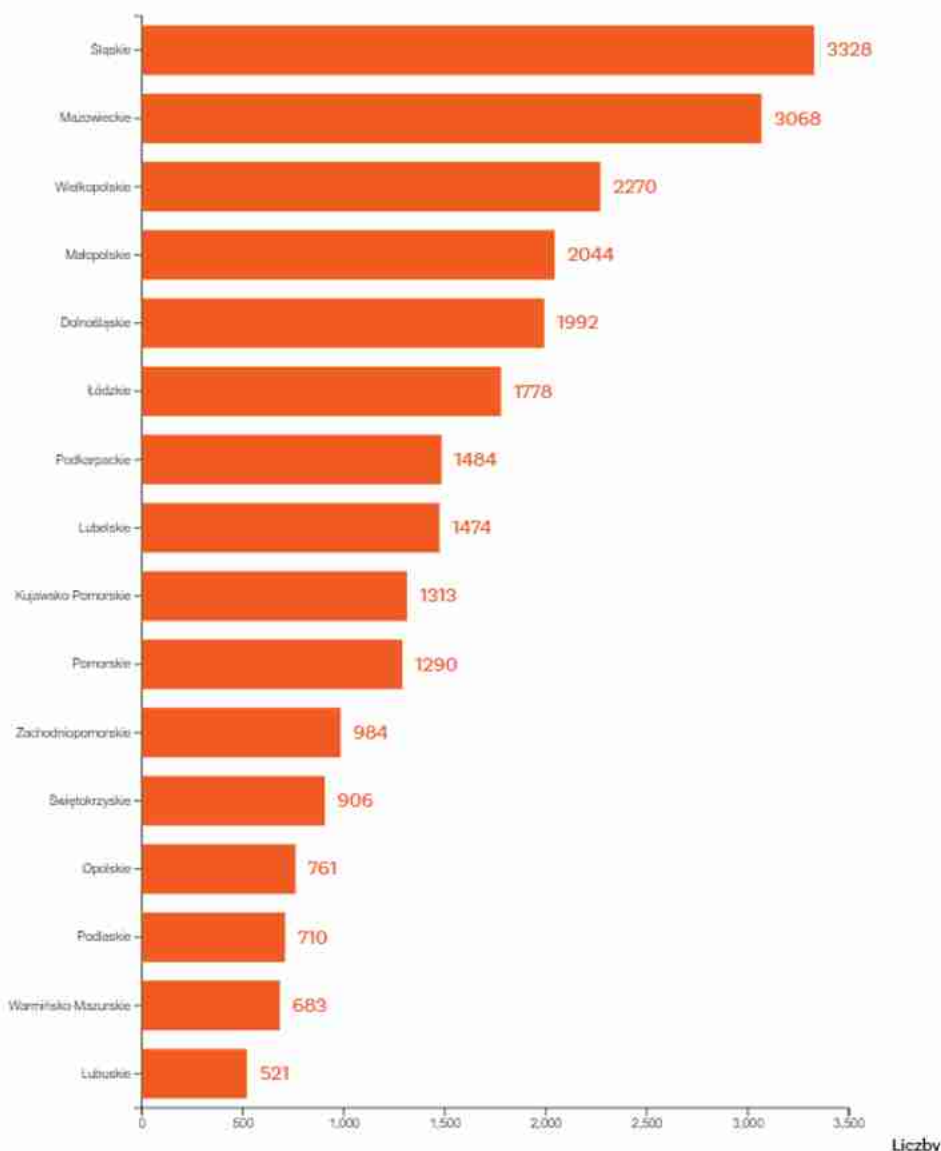
W opracowaniu na podstawie danych epidemiologicznych zebranych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) przedstawiono jednoroczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią chorobowość dla nowotworu trzony macicy (ICD-10: C54). Liczba kobiet żyjących z chorobą rozpoznaną w 2021 roku wynosiła 5 788, w ciągu poprzedzających 3 lat - 15 403, 5 lat - 24 606 i 10 lat - 44 746. Zarówno chorobowość 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia od 2008 roku wzrasta. Spadek chorobowości można zaobserwować w latach 2020-2021. W tych latach trwała pandemia COVID-19, w trakcie której badaniom diagnostycznym poddawało się mniej osób i rak trzony macicy był rozpoznawany rzadziej (Tab. 10) (KRN 2024).

Tab. 10. Chorobowość jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia na raka endometrium w latach 2008-2021 (KRN 2024).

Rok	Jednoroczna	3-letnia	5-letnia	10-letnia
2008	4 738	12 581	19 101	31 512
2009	5 032	13 253	19 914	33 006
2010	4 961	13 528	20 539	34 240
2011	5 110	13 930	21 307	35 461
2012	5 207	14 113	21 827	36 658
2013	5 477	14 617	22 512	37 959
2014	5 736	15 236	23 221	39 332
2015	6 045	15 992	24 193	40 799
2016	6 068	16 602	25 146	42 360
2017	5 792	16 616	25 563	43 237
2018	5 865	16 385	25 881	44 142
2019	5 887	16 246	25 981	44 766
2020	5 033	15 406	24 860	44 428
2021	5 788	15 403	24 606	44 746

Największą 5-letnią chorobowość na raka trzonu macicy w 2021 roku odnotowano w województwie śląskim (3 328) oraz mazowieckim (3 068). Z kolei najniższą chorobowość wykazały województwa lubuskie (521), warmińsko-mazurskie (683) i podlaskie (710) (Ryc. 16).

Ryc. 16. 5-letnia chorobowość na raka endometrium w 2021 roku w zależności od województwa (KRN 2024).



2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia chorych na raka endometrium różni się w zależności od stadium choroby i charakterystyki guza. Pacjentki z rakiem endometrium mogą być leczone chirurgicznie, radioterapią, terapią systemową (tj. leki przeciwnowotworowe) lub kombinacją tych metod leczenia (IHE REPORT 2024).

Leczenie chirurgiczne

Histerektomia jest standardową operacją w przypadku raka endometrium. Polega ona na usunięciu macicy i szyjki macicy. W przeszłości macicę usuwano przez duże nacięcie brzucha

lub przez pochwę. Obecnie preferowanym podejściem jest minimalnie inwazyjna operacja, znana jako histerektomia laparoskopowa, która polega na usunięciu macicy przez małe nacięcia wykonane w jamie brzusznej. Kolejnym typem leczenia chirurgicznego stosowanego przy raku endometrium jest obustronna salpingooforektomia. Operacja ta polega na usunięciu obu jajników i jajowodów. Zazwyczaj wykonywana jest wraz z histerektomią (IHE REPORT 2024).

W leczeniu raka endometrium mogą wystąpić odstępstwa od standardowego postępowania jakim jest całkowite proste wycięcie macicy wraz z jajowodami i jajnikami. Odstępstwa od standardowej terapii to:

- postępowanie oszczędzające u kobiet pragnących zachować płodność po spełnieniu następujących kryteriów: brak inwazji mięśniówki i wykluczenie choroby przerzutowej, biopłat G1 TP53wt lub każde G, gdy POLE oraz brak przeciwwskazań do leczenia hormonalnego i/lub ciąży (w tym wiek poniżej 45 lat). Kobiety muszą uzyskać całkowitą remisję kliniczno-patologiczną po terapii hormonalnej;
- nieusuwanie jajników u kobiet <45 rż po spełnieniu następujących kryteriów: wiek <45 lat, stopień zaawansowania FIGO I/II - konieczne wykluczenie FIGO IIIC poprzez systematyczną limfadenektomię lub procedurę węzła wartownika w grupie chorych z wysokim ryzykiem obecności przerzutów w radiologicznie niezmiennych węzłach chłonnych, wykluczone wysokie ryzyko raka jajnika (nosicielstwo mutacji *BRCA1/2* czy zespół Lynch'a) (PTGO 2023).

Ocena węzłów chłonnych jest niezbędnym elementem operacji, ponieważ pomaga ocenić zakres rozprzestrzeniania się choroby. Można to wykonać za pomocą biopsji węzła wartowniczego, która polega na usunięciu i zbadaniu pierwszego węzła chłonnego prawdopodobnie dotkniętego rakiem. Alternatywnie można wykonać systematyczną limfadenektomię, polegającą na usunięciu wielu węzłów chłonnych w celu zapewnienia kompleksowej oceny rozprzestrzeniania się choroby, chociaż wiąże się to z większym ryzykiem powikłań (IHE REPORT 2024).

Limfadenektomia powinna być rozważana u chorych z pośrednio wysokim i wysokim ryzykiem przerzutów w niezmiennych radiologicznie węzłach chłonnych (wśród istotnych czynników ryzyka przerzutów do układu chłonnego wymienia się: rak endometroidny *low-grade* z inwazją mięśniówki >50% z wyjątkiem POLEmut - pośrednie wysokie ryzyko, niednometroidny typ raka - wysokie ryzyko, TP53abn każdy typ histologiczny - wysokie ryzyko i rak endometroidny *high-grade* z wyjątkiem POLEmut - wysokie ryzyko). Jej celem jest wykluczenie wysoce prawdopodobnego FIGO IIIC w tej grupie chorych. Potencjalna zmiana stopnia zaawansowania ma znaczenie prognostyczne i wpływa na wybór leczenia uzupełniającego. Wytyczne PTGO z 2023 podkreślają, że przed podjęciem decyzji o wykonaniu limfadenektomii u pacjentek z radiologicznym FIGO I/II zaleca się określenie ryzyka przerzutów w oparciu o kryteria molekularne, a jeśli nie jest to możliwe to warunkowo na podstawie dotychczasowych cech patologiczno-radiologicznych (PTOG 2023).

W grupie chorych kobiet z wysokim ryzykiem przerzutów limfadenektomia powinna obejmować usuwanie niezmiennych radiologicznie węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych do wysokości żyły nerkowej lewej, ponieważ wydłuża czas życia (PTGO 2023).

W przypadku pacjentek o kliniczno-radiologicznym stopniu FIGO IIIA leczenie chirurgiczne polega na całkowitym wycięciu macicy wraz z przydatkami bez pobierania płynu otrzewnego

do badania cytologicznego bez systematycznej limfadenektomii. Operacje cytoredukcyjne w zaawansowanym radiologicznie raku endometrium (FIGO IIIB/IVA) są dopuszczalne wyłącznie, gdy stan ogólny pacjentki jest dobry oraz gdy operator jest zdolny wykonać całkowitą cytoredukcję tzn. uzyskać R-0 czyli mikroskopowy brak raka w marginesie resekcji. Jeżeli choroba wychodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy zaleconą metodą leczenia chirurgicznego jest blokowa resekcja z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego lub radykalna histerektomia. Nie zaleca się wykonywania systematycznej limfadenektomii. W przypadku pacjentek z stadium zaawansowania IIIC, zaleca się proste całkowite wycięcie macicy wraz z przydatkami bez pobierania płynu otrzewnego do badania cytologicznego z biopsją podejrzanych węzłów chłonnych lub tam, gdzie możliwe wykonanie selektywnej limfadenektomii.

Radioterapia

Kolejną metodą leczenia pacjentek z rakiem endometrium jest radioterapia. Radioterapia jest z reguły metodą z wyboru, stosowaną po leczeniu operacyjnym bez choroby resztkowej R0. Kwalifikacja do radioterapii uzupełniającej powinna odbywać się po określeniu indywidualnego ryzyka nawrotu, które ustala się na podstawie typu molekularnego raka, stopnia zróżnicowania histopatologicznego, cechy LVSI oraz MI (PTGO 2023).

Radioterapia jest formą leczenia raka, która wykorzystuje wysokoenergetyczne promienie lub cząstki do eliminacji komórek nowotworowych. W leczeniu raka endometrium jest ona często stosowana po operacji w celu wyeliminowania resztkowych komórek nowotworowych. W niektórych przypadkach radioterapia może służyć jako podstawowa metoda leczenia, stanowiąc alternatywę dla zabiegu chirurgicznego. Dodatkowo, w bardzo rzadkich przypadkach, może być podawana przed operacją w celu zmniejszenia guza. Istnieją dwa główne rodzaje radioterapii:

- radioterapia wewnętrzna (brachyterapia) - polega na umieszczeniu małego urządzenia z materiałem radioaktywnym wewnątrz pochwy, co pozwala na bezpośrednie napromieniowanie docelowego obszaru. Brachyterapia zalecana jest pacjentkom z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego pośredniego;
- promieniowanie zewnętrzne (radioterapia wiązką zewnętrzną, teleradioterapia) - ta metoda dostarcza promieniowanie z zewnątrz ciała, precyzyjnie celując w dotknięty obszar w kontrolowany sposób. Dla pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu zalecana jest brachyterapia w połączeniu z teleradioterapią (IHE REPORT 2024, PTGO 2023).

Powyższe metody mogą być również stosowane w odniesieniu do kliniczno-radiologicznego stopnia FIGO I/II nieoperacyjnego (pacjentka nie nadaje się do operacji z powodu obciążeń zdrowotnych). Leczeniem z wyboru jest brachyterapia skojarzona z teleradioterapią (PTGO 2023).

Z kolei u chorych z rakiem zaawansowanym miejscowo bez przerzutów odległych nie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego (zły stan ogólny, brak zgody na leczenie operacyjne i/lub całkowita resekcja raka jest niemożliwa) metodą z wyboru jest teleradioterapia obejmująca narząd rodny oraz zmiany w miednicy i/lub przerzutowe węzły chłonne okołoaortalne, skojarzona z brachyterapią. Zaleca się również stosowanie techniki napromieniania IMRT (ang. *Intensity Modulated Radiation Therapy*) lub radioterapii konformalnej na okolicę narządu rodniego i węzłów chłonnych miednicy. Brachyterapia planowana jest w oparciu o tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny wykonane po założeniu aplikatora.

W przypadkach, w których leczenie radykalne nie jest możliwe do zrealizowania, metodą z wyboru jeszcze leczenie systemowe z/lub bez radioterapią paliatywną (PTOG 2023).

W przypadku przedoperacyjnego FIGO I/II, u których w efekcie operacji i stagingu węzłowego doszło do rozpoznania FIGO IIIA lub IIIC oraz przypadków operacyjnego raka endometrium w stopniu FIGO IIIB, metodą z wyboru jest radiochemioterapia. W podtypach POLE i dMMR raka endometrium zaleca się wyłącznie teleradioterapię (PTGO 2023).

Terapia systemowa

Następna metodą leczenia, którą można wykorzystać przy leczeniu kobiet z rakiem endometrium jest terapia systemowa. Istnieją cztery rodzaje terapii systemowej stosowanej w leczeniu raka endometrium:

- chemioterapia wykorzystuje silne substancje chemiczne do namierzania i eliminowania szybko dzielących się komórek w organizmie, co jest cechą powszechnie występującą w nowotworach. Chociaż chemioterapia jest skuteczna w atakowaniu komórek nowotworowych, może również nieumyślnie wpływać na zdrowe komórki, które szybko rosną. Chemioterapia nie jest standardowym leczeniem we wczesnych stadiach raka endometrium niskiego ryzyka. Jest ona jednak często stosowana w przypadku wczesnych stadiów choroby o wysokim ryzyku oraz w stadiach zaawansowanych, w których korzyści płynące ze zwalczania agresywnych komórek nowotworowych przewyższają potencjalne szkody dla normalnych, szybko rosnących komórek. W przypadku I linii leczenia pacjentek z rakiem endometroidnym typu high-grade oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zaleca się chemioterapię według schemat karboplatyna + paklitaksel z kolei w II linii leczenia wyniki randomizowanych badań III fazy wskazały na znamienne przewagę immunoterapii (pembrolizumab + lenwatynib) nad chemioterapią (paklitaksel lub doksorubicyna). Chemioterapię zaleca się stosować wyłącznie w nawrocie mięsakoraka. W pozostałych typach histologicznych stosowanie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii;
- terapia hormonalna (hormonoterapia) może być skuteczną strategią w niektórych przypadkach raka endometrium, ponieważ rak ten jest często wrażliwy na zmiany hormonalne w organizmie. Ta metoda leczenia polega na manipulowaniu poziomem hormonów, takich jak estrogen i progesteron, które mogą wpływać na wzrost komórek raka endometrium. Terapia hormonalna jest stosowana u wybranych pacjentek z przypadkami niskiego ryzyka (mniej agresywnymi, zwykle rosnącymi wolniej). Dodatkowo, terapia hormonalna może być stosowana jako opcja oszczędzająca płodność;
- immunoterapia odnosi się do stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. Aby zainicjować odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom złośliwym, układ odpornościowy musi być w stanie odróżnić komórki nowotworowe od zdrowych. Inhibitory punktów kontrolnych to białka, które pokrywają komórki i pomagają organizmowi w rozróżnianiu normalnych i złośliwych komórek. Komórki nowotworowe są w stanie „oszukać” białka punktów kontrolnych i wykorzystać je jako tarcze, aby uniknąć odpowiedzi immunologicznej przeciwko nim. Inhibitory punktów kontrolnych blokują te białka, co skutkuje lepszą odpowiedzią immunologiczną na

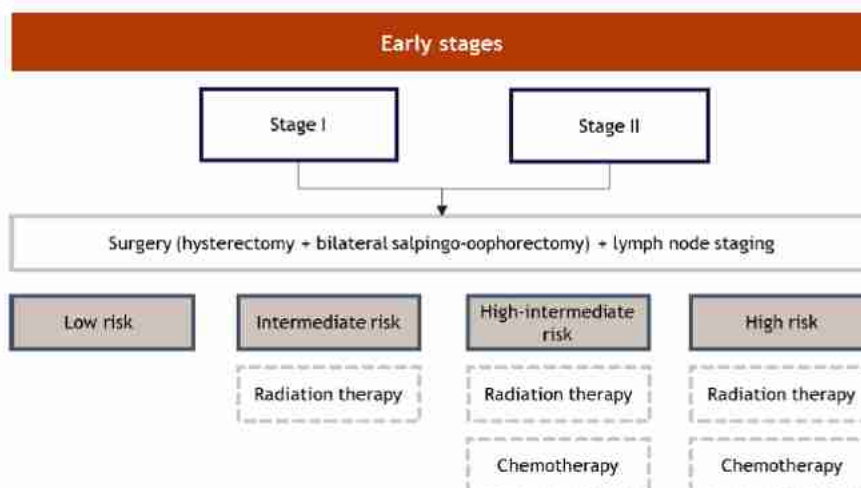
atak komórek nowotworowych. W przypadku zatwierdzonych terapii raka endometrium, białkiem punktu kontrolnego które zostaje „zablokowane”, jest białko PD-1. W populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie kombinacji inhibitora PD-1 z inhibitorem kinazy tyrozynowej wielu receptorów było korzystniejsze od chemioterapii. Wśród rekomendowanych terapii w I linii leczenia choroby nawrotowej, wytyczne NCCN podają, aby stosować skojarzenie karboplatyny i paklitakselu z pembrolizumabem. Chore kobiety z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiałym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia;

- terapia celowana w raku endometrium odnosi się do stosowania antyangiogennych inhibitorów kinazy tyrozynowej i koniugatów przeciwciało-lek. Antyangiogenne inhibitory kinazy tyrozynowej zapobiegają tworzeniu nowych naczyń krwionośnych przez guzy (angiogenezie), procesowi kluczowemu dla wzrostu guza, ponieważ naczynia krwionośne dostarczają do guza tlen i składniki odżywcze. Blokując angiogenezę, inhibitory kinazy tyrozynowej mogą pozbawić guza tych niezbędnych zasobów. Koniugaty przeciwciało-lek ukierunkowane na białko HER2 w komórkach nowotworowych mogą być stosowane w nowotworach endometrium, które wykazują wysoki poziom ekspresji białka HER24. Koniugaty przeciwciało-lek łączą w sobie właściwości terapii celowanej, która blokuje sygnały wzrostu guza i chemioterapii;
- trastuzumab u pacjentek z zaawansowanym/rozsiałym lub nawrotowym rakiem surowiczym jest najkorzystniejszą opcją terapeutyczną w grupie chorych HER2-dodatnich (IHE REPORT 2024, PTGO 2023).

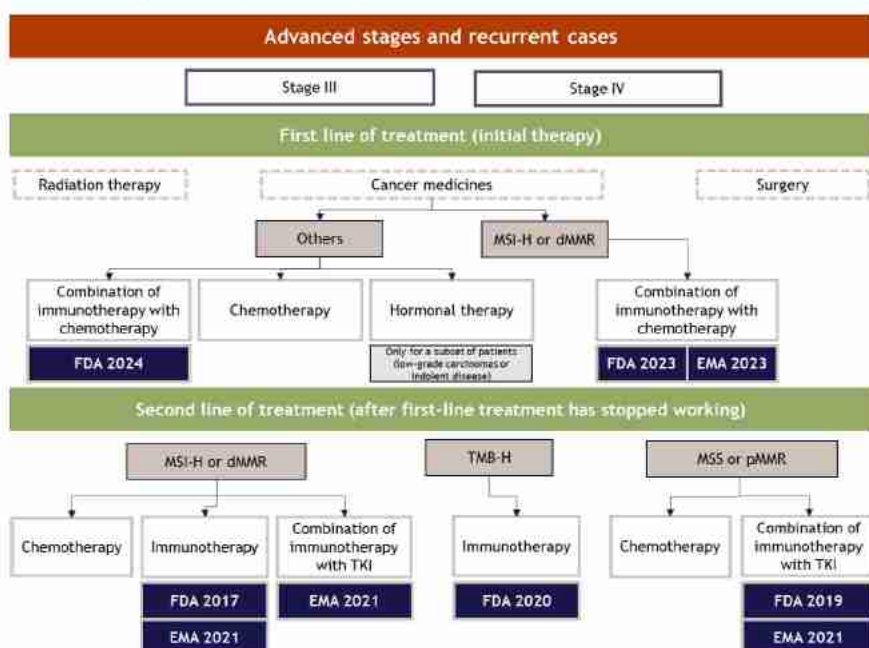
Terapia systemowa (+/- radioterapia) jest również metodą z wyboru u chorych z rakiem zoperowanym niedoszczętnie (FIGO III-IVA, R1/R2) lub rakiem rozsiałym tzn. przypadki z nieresekcyjnymi przerzutami do płuc, wątroby, z rozsiewem wieloogniskowym w jamie brzusznej (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby (PTGO 2023).

Algorytmy postępowania we wczesnych stadiach zaawansowania raka endometrium oraz w zaawansowanych stadiach zostały przedstawione na Ryc. 17 i Ryc. 18.

Ryc. 17. Algorytm leczenia wczesnych stadiów raka endometrium w 2022 r (IHE REPORT 2024).



Ryc. 18. Algorytm leczenia zaawansowanych stadiów i nawrotowych przypadków raka endometrium w połowie 2024 r (IHE REPORT 2024).



2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego raka endometrium lub nawrotowego raka endometrium przeprowadzono w dniu 13.11.2024 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie z zdefiniowaną populacją w niniejszym podrozdziale wyszukiwano rekomendacji dotyczących leczenia pacjentek z rakiem trzonu macicy w III-IV stopniu zaawansowania (wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium, o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2023 roku,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku,
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2022 roku,
- *European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology / European Society of Pathology* (ESGO/ESTRO/ESP) z 2021 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 roku,
- *National Cancer Institute* (NCI) z 2024 roku,
- *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) z 2023 roku,
- *British Gynaecological Cancer Society* (BGCS) z 2021 roku,
- *Spanish Society of Medical Oncology/ Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer* (SEOM/GEICO) z 2021 roku.

Zidentyfikowane wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) z 2023 roku zalecają, aby w momencie kwalifikacji do leczenia systemowego zastosować hormonoterapię, chemioterapię lub immunoterapię. Hormonoterapia powinna być stosowana u pacjentów z niskim stadiem zaawansowania choroby. Lekami z wyboru są progestageny: octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę lub medroksyprogesteronu w dawce 200 mg/dobę. Progestageny można stosować naprzemiennie z tamoksifenem. W przypadku pacjentów z wysokim stadiem zaawansowania oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zaleca się chemioterapię według schematu karboplatyna + paklitaksel. Leczenie systemowe można łączyć z radioterapią.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku, w przypadkach raka typu endometrioidalnego, pierwotne leczenie chirurgiczne jest uzależnione od występowania przerzutów poza macicę, zajęcia szyjki macicy i stopnia złośliwości histopatologicznej. Leczenie choroby pierwotnie uogólnionej lub nawrotu jest postępowaniem paliatywnym. W pierwszej kolejności należy rozważyć możliwości leczenia chirurgicznego. W przypadku nawrotu w pochwie u chorych wcześniej nienapromienianych, radioterapia jest postępowaniem z wyboru. U pozostałych chorych zaleca się leczenie systemowe (hormonoterapię lub chemioterapię). Leczenie hormonalne powinno być stosowane wyłącznie w ramach paliatywnego postępowania u chorych z nowotworami endometrioidalnymi bez nasilonych objawów choroby. Z kolei chemioterapia jest stosowana w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy w sytuacji braku możliwości leczenia miejscowego, u pacjentek z objawami związanymi z chorobą niekwalifikujących się do hormonoterapii lub po wyczerpaniu odpowiedzi na hormonoterapię. Wykazano, że chemioterapia 2-lekowa ma przewagę nad monoterapią. Najczęściej stosuje się skojarzenie paklitakselu z pochodną platyny lub pochodnej platyny z doksorubicyną ± cyklofosfamidem.

Wytyczne ESMO z 2022 roku rekomendują, aby w przypadku choroby nawracającej lub przerzutowej, jako pierwszą linię leczenia zastosować chemioterapię składającą się z karboplatyny w skojarzeniu z paklitaksem. Terapia powinna być stosowana co 21 dni przez 6 cykli.

Według wytycznych przedstawionych przez *European Society of Gynaecological Oncology* w połączeniu z *European Society for Radiotherapy and Oncology* i *European Society of Pathology* (ESGO/ESTRO/ESP), gdy pacjenta kwalifikuje się do leczenia systemowego w przypadku nawrotu choroby, pierwsza linia leczenia raka endometrium opiera się na podaniu pacjentce terapii hormonalnej. Terapia hormonalna jest preferowaną terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentek z nowotworami o niskim stopniu złośliwości (ang. *low-grade*) bez szybko postępującej choroby. Zaleca się wtedy stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) ale alternatywnie można podać inhibitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant. Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5-6 + paklitaksel, podawana co 21 dni przez 6 cykli.

National Comprehensive Cancer Network w pierwszej linii leczenia choroby nawrotowej rekomenduje chemioterapię karboplatiną w skojarzeniu paklitaksem lub karboplatiną i paklitaksem w skojarzeniu pembrolizumabem lub karboplatiną, paklitaksem i dostarlimabem lub karboplatiną, paklitaksem i trastuzumabem (w stadiach III/IV surowiczego raka macicy HER2-pozytywnego). Podane powyżej schematy chemioterapii są schematami preferowanymi. Wśród pozostałych zalecanych schematów chemioterapii były: skojarzenie karboplatyny z docetaksem lub karboplatyny z paklitaksem i bewacyzumabem.

Według wytycznych *National Cancer Institute* opcje leczenia pacjentów z rakiem endometrium w stadium III, IV i nawrotowym obejmują następujące opcje: chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia, chemioterapia i radioterapia, terapia hormonalna, terapia biologiczna, immunoterapia, badania kliniczne. Pacjentki z rakiem endometrium w stadium III lub IV są leczeni chirurgicznie, a następnie chemioterapią, radioterapią lub oboma metodami. W przypadku pacjentek ze zlokalizowanymi nawrotami (węzły chłonne miednicy i okołoaortalne) lub odległymi przerzutami w wybranych miejscach, radioterapia może być skuteczną terapią paliatywną. W przypadku obecności przerzutów odległych, zwłaszcza płucnych, wskazana jest terapia hormonalna. Pacjentki, które nie kwalifikują się ani do zabiegu chirurgicznego, ani do radioterapii, mogą być leczone środkami progestagennymi, najczęściej stosowanymi w terapii hormonalnej. W leczeniu raka endometrium oceniano również kilka leków biologicznych, w tym inhibitory ssaczego celu rapamycyny. Nowotwory endometrium często wykazują zmiany w szlaku AKT-PI3K, co czyni inhibitory ssaczego celu rapamycyny atrakcyjnym wyborem do badań klinicznych u pacjentek z przerzutami lub nawracającą chorobą. Wraz z opublikowaniem wyników *The Cancer Genome Atlas* i w miarę zdobywania wiedzy na temat molekularnych czynników raka endometrium, zastosowanie immunoterapii zostało ocenione w leczeniu zaawansowanej i nawracającej choroby. Jednym z badań w których oceniano immunoterapię było badanie III fazy (NRG-GY018 [NCT03914612]) przedstawiające odpowiedź na pembrolizumab u kobiet z mierzalną chorobą w stadium III lub IVA lub u kobiet z chorobą w stadium IVB lub nawracającą chorobą. Kobiety zostały przydzielone do skojarzenia karboplatyny i paklitakselu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu jako leczenia pierwszego rzutu. Badanie to i pozostałe wymienione w wytycznych, wykazały aktywność i korzyści immunoterapii w leczeniu pacjentek z zaawansowanym stadium i nawrotowym rakiem endometrium. Z kolei badania kliniczne, w których oceniane są terapie pojedyncze lekiem lub terapie skojarzone, są zalecane dla wszystkich pacjentów z zaawansowaną chorobą.

Wytyczne *Society for Immunotherapy of Cancer* rekomendują w przypadku I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium, stosowanie karboplatyny skojarzonej z paklitaksem i z trastuzumabem lub bez (w przypadku surowiczego raka endometrium HER2-dodatniego). W momencie publikacji wytycznych (2023) była to standardowa opieka.

British Gynaecological Cancer Society w przypadku choroby nawrotowej z przerzutami, rekomendują aby u pacjentek z wieloogniskowymi nawrotami w obrębie otrzewnej i/lub jamy brzusznej rozważyć paliatywne leczenie systemowe, a najlepiej skierować ich do zespołu opieki paliatywnej w celu uzyskania pomocy w opanowaniu objawów wraz z aktywnym leczeniem. Jeśli pacjentki kwalifikują się do pierwszej linii przeciwnowotworowej terapii systemowej, to w celu ich leczenia powinno rozważyć się chemioterapię karboplatiną i paklitaksem.

Według wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology* i *Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer*, w przypadku leczenia choroby przerzutowej lub nawracającej należy rozważyć resekcję chirurgiczną, radioterapię lub terapię ablacyjną, a także leczenie systemowe. U pacjentek z chorobą nawracającą nieoperacyjną lub przerzutową, chemioterapia i hormonoterapia są opcjami terapeutycznymi. Zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych. Terapia hormonalna może być odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla pacjentek z rakiem o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej. Leczeniem z wyboru są progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu) lub progestageny naprzemiennie z tamoksyfemem.

W przypadku bardziej agresywnych chorób leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium to skojarzenie karboplatyny z paklitaksem.

Tab. 11. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia zaawansowanego raka endometrium wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGO 2023 (Polska)	<u>Warianty leczenia systemowego</u> <i>Hormonoterapia</i> - U pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>low-grade</i> zaleca się oznaczyć ekspresję receptorów E/P (status receptorowy) ponieważ hormonoterapia jest korzystną opcją w tej grupie chorych (odsetek obiektywnych odpowiedzi/ORR/ wynosi 21,6%) (nie dotyczy przypadków z gwałtowną progresją choroby przerzutowej) [siła dowodu IIIA] (kategoria zalecenia 2A) - Lekami z wyboru są progestageny: octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę lub medroksyprogesteronu w dawce 200 mg/dobę. Progestageny można stosować naprzemiennie z tamoksifenem [siła dowodu IIIA, IIIA] (kategoria zalecenia 2A) - Odsetek obiektywnych odpowiedzi/ORR/ po zastosowaniu inhibitorów aromatazy jest niski (7%) ale ze względu na wysoką (44%) korzyść kliniczną (stabilizacja + odpowiedź) [siła dowodu IID] można w wybranych sytuacjach rozważyć ich stosowanie (kategoria zalecenia 2B) <i>Chemioterapia I linia leczenia</i> - U pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>high-grade</i> oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsakorak) zaleca się chemioterapię według schematu karboplatyna + paklitaksel [siła dowodu IIA] (kategoria zalecenia 1) <i>Trastuzumab w raku surowiczym</i> - W randomizowanym badaniu II fazy [siła dowodu IIA] pacjentki z zaawansowanym/rozsiałym (FIGO III-IV) lub nawrotowym HER2-dodatnim surowiczym rakiem endometrium otrzymywały karboplatinę i paklitaksel z lub bez trastuzumabem, a następnie kontynuowano leczenie trastuzumabem do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. - W ramieniu chorych otrzymujących trastuzumab uzyskano znamienne dłuższą medianę czasu wolnego od progresji wynoszącą 12,6 vs 8,0 miesiące (HR=0,44; 95%CI: 0,26; 0,76; p=0,005) [siła dowodu IIA] oraz poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego o 5,2 miesiąca (HR=0,58; 95%CI: 0,34 do 0,99; p=0,046) [siła dowodu IIA]. - Szczególną korzyść z zastosowania trasuzumabu odnotowano w I linii leczenia z przeżyciem bez progresji wynoszącym 17,9 vs 9,3 miesiąca (HR=0,40; 90%CI: 0,20; 0,80; p=0,013) [siła dowodu IIA]. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii nie zwiększyło toksyczności leczenia/ - W związku z powyższym u pacjentek z zaawansowanym/rozsiałym lub nawrotowym rakiem surowiczym zaleca się oznaczyć status receptora HER2, ponieważ dodanie trastuzumabu do chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel) jest najkorzystniejszą (zalecaną) opcją terapeutyczną w grupie chorych HER2-dodatnich (kategoria zalecenia 1). <i>Immunoterapia</i> - W całej populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie kombinacji inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej wielu receptorów (lenvatinib) było korzystniejsze od chemioterapii (reedukacja ryzyka nawrotu o 46%/HR=0,54/ oraz ryzyka zgonu o 38%/HR=0,62). Odsetek obiektywnych odpowiedzi/ORR/ wynosił 32%/ Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 89% zaś 33% chorych przerwało terapię [siła dowodu IIA]. - W badaniu jednoramiennym, [siła dowodu IID] oraz w badaniu II fazy [siła dowodu IIC] monoterapia inhibitorami PD-1 (dostarlimab, pembrolizumab) wykazała dużą efektywność w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), u których doszło do progresji w trakcie lub po terapii opartej na związkach platyny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Odsetek obiektywnych odpowiedzi/ORR/ wynosił 44% dla dostarlimabu [siła dowodu IID] i 57% (ramię D) lub 48% (ramię D+K) dla pembrolizumabu [siła dowodu IIC i IIC]. - Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony dla obu inhibitorów PD-1 (dostarlimab - 11,5%, pembrolizumab - 12%) [siła dowodu IID] [siła dowodu IIC]. - W związku z powyższym u chorych zoperowanych niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsiały (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia [siła dowodu IIA, IIC i IID] (kategoria zalecenia 1). - Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenvatinibem (kategoria zalecenia 1). Ze względu na wysoki odsetek dyskotynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenvatinib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych [opinia ekspertów - siła dowodu V] (kategoria zalecenia 2B) - W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad (pMMR) leczeniem z wyboru jest kombinacja inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenvatinibem [siła dowodu IIA] (kategoria zalecenia 1). <u>Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT (rozdział 6, Tab. 30)</u> <u>System klasyfikacji zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO)</u> Kategoria 1 - siła dowodu I lub II (jednomyślność zespołu PTGO)* Kategoria 2A - siła dowodu III (jednomyślność zespołu PTGO)* Kategoria 2B - siła dowodu IV lub V (jednomyślność zespołu PTGO) *lub siła dowodu III (brak jednomyślności zespołu PTGO)* Kategoria 3 - każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana ale nie jest właściwa (jednomyślność)* *jednomyślność ≥85% członków zespołu na TAK.
PTOK 2013 (Polska)	<i>Leczenie w zależności od zaawansowania nowotworu</i> - W przypadkach raka typu endometrioidalnego pierwotne leczenie chirurgiczne jest uzależnione od występowania przerzutów poza macicę, zajęcia szyjki macicy i stopnia złośliwości histopatologicznej. - W sytuacji naciekania ponad 50% grubości macicy, w każdym przypadku typu G3 oraz przy niekorzystnych czynnikach prognostycznych (wielkość guza > 2 cm, naciekanie przestrzeni naczyniowo-limfatycznych) wskazane jest pełne chirurgiczne określenie zaawansowania (dodatkowo usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych). W części przypadków u takich chorych zostanie rozpoznany stopień III, z uwagi na stwierdzone przerzuty w węzłach chłonnych lub przydatkach. U tych chorych – w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu – należy zastosować brachyterapię lub brachyterapię z teleterapią. - W przypadku zmian poza macicą w obrębie jamy brzusznej (stopień IIIA/C) wykonuje się proste wycięcie macicy z przydatkami wraz z usunięciem widocznych zmian: w obrębie sieci lub wszczepów w jamie brzusznej. W razie stwierdzenia choroby wewnątrz jamy brzusznej należy rozważyć usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych, jeśli są one powiększone. Chore te kwalifikują się do uzupełniającej chemioterapii i radioterapii. - W przypadku raka w stopniu IVA zasadne jest rozważenie wytrzewienia lub pierwotnej radioterapii. U chorych w stopniu IVB leczenie chirurgiczne można rozważać jedynie pod kątem paliatywnego usunięcia macicy z leczeniem systemowym i ewentualną brachyterapią. <i>Radioterapia</i> - Wyłączna radioterapia powinna być stosowana jedynie u chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub nie wyrażają zgody na zabieg. <i>Leczenie chorych w stadium uogólnienia lub nawrotu</i> - Leczenie choroby pierwotnie uogólnionej lub nawrotu jest postępowaniem paliatywnym. W pierwszej kolejności należy rozważyć możliwości leczenia chirurgicznego. W przypadku nawrotu w pochwie u chorych wcześniej nienapromienianych radioterapia jest postępowaniem z wyboru. U pozostałych chorych zaleca się leczenie systemowe (hormonoterapia lub chemioterapia).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Leczenie hormonalne powinno być stosowane wyłącznie w ramach paliatywnego postępowania u chorych z nowotworami endometrioidalnymi bez nasilonych objawów choroby. Do czynników predykcyjnych korzyści z hormonoterapii należą: wysokie zróżnicowanie (G1/2), obecność receptorów hormonalnych w komórkach nowotworu, długi okres wolny od nawrotu oraz lokalizacja nawrotu poza miednicą. Częstość odpowiedzi na hormonoterapię wynosi około 15-30%. Najczęściej wykorzystuje się progestageny oraz tamoksyfen. Ze względu na brak zależności między wielkością dawki i skutecznością progestagenu wskazane jest stosowanie mniejszych dawek leków (np. medroksyprogesteron 200 mg/d., octan megestrolu 160 mg/d.). Inhibitory aromatazy mają niewielką skuteczność (częstość odpowiedzi < 10%). W badaniu II fazy wykazano także skuteczność sekwencyjnej hormonoterapii: octan megestrolu w dawce 160 mg/dobę przez 3 tygodnie naprzemiennie z tamoksyfenem w dawce 40 mg przez kolejne 3 tygodnie. - Chemioterapia jest stosowana w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy w sytuacji braku możliwości leczenia miejscowego, u pacjentek z objawami związanymi z chorobą niekwalifikujących się do hormonoterapii lub po wyczerpaniu odpowiedzi na hormonoterapię. Wykazano, że chemioterapia 2-lekowa ma przewagę nad monoterapią. Najczęściej stosuje się skojarzenie paklitakselu z pochodną platyny lub pochodnej platyny z doksorubicyną ± cyklofosfamidem. Programy 3-lekowe z taksoidem mają porównywalną skuteczność do schematów 2-lekowych, natomiast wiążą się z większą toksycznością.
ESMO 2022 (Europa)	Rak endometrium wysokiego ryzyka Przyjęcie precyzyjnej definicji EC wysokiego ryzyka stanowiło wyzwanie. Obecnie EC w stadium III-IVA bez choroby resztkowej lub raki p53-abn lub nieendometrioidalne w stadium I-IVA bez choroby resztkowej z inwazją miometrium są uważane za EC wysokiego ryzyka. <u>Rekomendacje:</u> - W przypadku surowiczych EC i rakowiakomięsaków należy rozważyć pełną ocenę chirurgiczną, w tym omentektomię, biopsję otrzewnej i ocenę węzłów chłonnych [IV, B]. - Jeśli jest to wykonalne i przy akceptowalnej zachorowalności, należy rozważyć operację cytoredukcyjną do maksymalnego zakresu chirurgicznego w stadium III i IV [IV, B]. - Zaleca się adjuwantową EBRT z jednoczesną i adjuwantową chemioterapią [I, A]. - Można zastosować sekwencyjną chemioterapię i radioterapię [I, C]. - Alternatywną opcją jest sama chemioterapia [I, B]. Choroba nawracająca lub przerzutowa <u>Rekomendacje:</u> - W przypadku pacjentów z nawrotem lokoregionalnym po samym zabiegu pierwotnym preferowaną terapią pierwotną powinna być radioterapia z dopochwową brachyterapią [IV, A]. - Można rozważyć dodanie leczenia systemowego do ratunkowej radioterapii [IV, C]. - W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po radioterapii, operację należy rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane jest całkowite usunięcie guza z akceptowalną zachorowalnością [IV, C]. - Po operacji można rozważyć uzupełniające leczenie systemowe [IV, C]. - Pierwszorzędnym standardowym leczeniem jest chemioterapia: karboplatyna AUC 5-6 + paklitaksel 175 mg/m² co 21 dni przez sześć cykli [I, A]. - Terapia hormonalna może być rozważana jako leczenie systemowe pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem endometrioidalnym o niskim stopniu złośliwości [III, A]. - Zalecanymi lekami są progestyny (octan medroksyprogesteronu 200 mg i octan megestrolu 160 mg) [II, A]. Inne opcje terapii hormonalnej obejmują AI, tamoksyfen i fulwestrant [III, C]. <u>Poziom dowodów naukowych:</u> I - przynajmniej jedno duże randomizowane, kontrolowane badanie o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności, II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stroniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność, III - Prospektywne badania kohortowe,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne, V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopień rekomendacji:</u> A - silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane, B - silnie lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane, C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), opcjonalnie, D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, ogólnie nie zalecane, E - silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie są zalecane
ESGO/ESTRO/ESP 2021 (Europa)	<i>Choroba zaawansowana</i> <u>Operacja w przypadku klinicznie jawnej choroby w stadium III i IV</u> Rekomendacje: - W III i IV stopniu zaawansowania raka endometrium (w tym rakowiaka) należy rozważyć chirurgiczne usunięcie guza, w tym powiększonych węzłów chłonnych, jeśli możliwa jest całkowita resekcja makroskopowa przy akceptowalnym profilu zachorowalności i jakości życia, po pełnym przedoperacyjnym określeniu stopnia zaawansowania i omówieniu przez wielodyscyplinarny zespół (IV, B). - Pierwotna terapia systemowa powinna być stosowana, jeśli wcześniejsza operacja nie jest możliwa lub akceptowalna (IV, A). W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie systemowe można rozważyć opóźnienie operacji (IV, C). - Należy usuwać tylko powiększone węzły chłonne. Systematyczna limfadenektomia nie jest zalecana (IV, B) <u>Nieoperacyjny guz pierwotny ze względu na miejscowy zasięg choroby</u> - W przypadku guzów nieoperacyjnych, wielodyscyplinarny zespół powinien rozważyć ostateczną radioterapię z EBRT i brachyterapię wewnątrzmaciczną lub chemioterapię neoadiuwantową przed resekcją chirurgiczną lub ostateczną radioterapią, w zależności od odpowiedzi (IV, C). - Zaleca się brachyterapię pod kontrolą obrazu w celu stymulowania choroby wewnątrzmaciczej, okołoporodowej lub pochwy (IV, A). - Po ostatecznej radioterapii należy rozważyć chemioterapię (IV, B). <i>Nawracająca choroba</i> <u>Pacjenci nieleczeni radioterapią</u> - Pacjenci z nawracającą chorobą (w tym z nawrotem w obrębie otrzewnej i węzłów chłonnych) powinni być kwalifikowani do zabiegu chirurgicznego tylko wtedy, gdy przewiduje się, że całkowite usunięcie makroskopowej choroby może zostać osiągnięte przy akceptowalnej zachorowalności. Po operacji należy rozważyć leczenie systemowe i/lub radioterapię w zależności od rozległości i wzorca nawrotu oraz ilości choroby resztkowej (IV, C). - W wybranych przypadkach można przeprowadzić operację paliatywną w celu złagodzenia objawów (np. krwawienia, przetoki, niedrożności jelit) (IV, B). - W przypadku nawrotu lokoregionalnego preferowaną terapią podstawową powinna być EBRT±chemioterapia z brachyterapią (IV, A). - Łatwo dostępny powierzchowny guz pochwy może być resekowany dopochwowo przed radioterapią (IV, C). - W przypadku nawrotu raka pochwy: • Zalecana jest EBRT miednicy + śródjamowa (± śródmiaższowa) brachyterapia sterowana obrazem (IV, A). • W przypadku guzów powierzchownych można rozważyć samą brachyterapię wewnątrzymową (IV, A). - Leczenie systemowe można rozważyć przed lub po radioterapii (IV, C). <u>Nawracająca choroba oligometastatyczna</u> - U pacjentów z chorobą oligometastatyczną należy rozważyć radykalne leczenie miejscowe (IV, B). Opcje leczenia obejmują (IV, B):

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• chirurgię • radioterapię, w tym radioterapię stereotaktyczną • miejscowe techniki ablacji - Dodatkowe korzyści z chemioterapii są niepewne (IV, B). <u>Leczenie systemowe w przypadku choroby nawrotowej</u> - Terapia hormonalna jest preferowanym leczeniem systemowym pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem o niskim stopniu złośliwości bez szybko postępującej choroby (II, A). Zalecane są • Progestageny (octan medroksyprogesteronu 200 (-300) mg i octan megestrolu 160 mg) (III, A). • Alternatywne opcje terapii hormonalnej obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant (III, C). - Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5-6 + paklitaksel 175 mg/m² co 21 dni przez sześć cykli (I, A). <u>Radioterapia paliatywna</u> - Radioterapia jest wskazana w celu złagodzenia objawów związanych z chorobą miednicy lub chorobą ogólnoustrojową (IV, A). - Hipofrakcjonowana EBRT o małej objętości może być stosowana w leczeniu choroby pierwotnej u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego (IV, B).
NCCN 2024 (Stany Zjednoczone)	<i>Terapia systemowa raka endometrium - podstawowe leczenie lub uzupełniające (stadium I-IV)</i> <u>Radiochemioterapia</u> • Preferowane schematy - cisplatyna + radioterapia, a następnie karboplatyna/paklitaksel • Inne zalecane schematy (jeśli cisplatyna i karboplatyna są niedostępne) - kapecytabina/mitomia - gamcytabina - paklitaksel <u>Terapia systemowa</u> • Preferowane schematy - karboplatyna/paklitaksel - karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (w stadiach III-IV, za wyjątkiem mięsakeraka) - karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab (w stadiach III-IV) - karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (w stadiach III/IV surowiczego raka macicy HER2-pozytywnego) - karboplatyna/paklitaksel/ trastuzumab (w stadiach III/IV mięsakeraka HER2-pozytywnego) <u>Pierwsza linia leczenia w chorobie nawracającej</u> • Preferowane schematy - karboplatyna/paklitaksel - karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab - karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab - karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (w stadiach III/IV surowiczego raka macicy HER2-pozytywnego) - karboplatyna/paklitaksel/ trastuzumab (w stadiach III/IV mięsakeraka HER2-pozytywnego) • Inne zalecane schematy - karboplatyna/doetaksel - karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab
NCI 2024 (Stany Zjednoczone)	<i>Opcje leczenia raka endometrium w stadium III, IV i nawrotowym</i> Opcje leczenia pacjentów z rakiem endometrium w stadium III, IV i nawrotowym obejmują następujące opcje: • Chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia. • Chemioterapia i radioterapia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Terapia hormonalna. • Terapia biologiczna. • Immunoterapia. • Badania kliniczne. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium w stadium IV jest podyktowane lokalizacją przerzutów i objawami związanymi z lokalizacją choroby. <u>Chirurgia, a następnie chemioterapia lub radioterapia</u> - Pacjenci z rakiem endometrium w stadium III lub IV są leczeni chirurgicznie, a następnie chemioterapią, radioterapią lub oboma metodami. Badania obserwacyjne wspierają maksymalną operację cytoredukcyjną u pacjentek z chorobą w stadium IV, chociaż wnioski te należy interpretować ostrożnie ze względu na niewielką liczbę przypadków i prawdopodobny błąd selekcji. - Przez wiele lat radioterapia była standardowym leczeniem uzupełniającym u pacjentek z rakiem endometrium. Jednak kilka randomizowanych badań potwierdziło poprawę przeżywalności w przypadku zastosowania chemioterapii uzupełniającej zamiast radioterapii. - Doksorubicyna była historycznie najbardziej skutecznym stosowanym lekiem przeciwnowotworowym, z użytecznymi, ale tymczasowymi odpowiedziami uzyskanymi aż u 33% pacjentek z nawracającą chorobą. Paklitaksel, w połączeniu z chemioterapią platyną lub jako pojedynczy środek, również wykazuje znaczącą aktywność przeciwnowotworową. <u>Chemioterapia i radioterapia</u> - Pacjenci z nieoperacyjną chorobą spowodowaną przez nowotwór, który rozciąga się na ścianę miednicy, mogą być leczeni kombinacją chemioterapii i radioterapii. - W przypadku pacjentów ze zlokalizowanymi nawrotami (węzły chłonne miednicy i okołoaortalne) lub odległymi przerzutami w wybranych miejscach, radioterapia może być skuteczną terapią paliatywną. Radioterapia miednicy może być lecząca w przypadku czystego nawrotu w pochwie, jeśli wcześniej nie stosowano radioterapii. <u>Terapia hormonalna</u> - Receptory hormonów progesteronu i estrogeny są powszechnie spotykane w tkankach raka endometrium. Odpowiedź na terapię hormonalną jest skorelowana z obecnością i poziomem receptorów hormonalnych oraz stopniem zróżnicowania guza. Pacjentki z guzami, które są pozytywne dla receptorów estrogenowych i progesteronowych, najlepiej reagują na terapię progestagenową. - W przypadku obecności przerzutów odległych, zwłaszcza płucnych, wskazana jest terapia hormonalna. Pacjentki, które nie kwalifikują się ani do zabiegu chirurgicznego, ani do radioterapii, mogą być leczone środkami progestagennymi, najczęściej stosowanymi w terapii hormonalnej. Środki progestagenne dają dobrą odpowiedź przeciwnowotworową u 15% do 30% pacjentek. Odpowiedzi te wiążą się ze znaczną poprawą przeżywalności. Standardowe leki progestagenne obejmują: • hydroksyprogesteron. • medroksyprogesteron. • megestrol. - Inne leki hormonalne wykazały korzyści w leczeniu raka endometrium. Tamoksyfen (20 mg dwa razy na dobę) daje wskaźnik odpowiedzi na poziomie 20% u pacjentek, które nie reagują na standardową terapię progesteronem. - Inhibitory aromatazy zostały również ocenione pod kątem leczenia zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium, chociaż dają one niższy odsetek odpowiedzi niż leki progestagenowe. <u>Terapia biologiczna</u> W leczeniu raka endometrium oceniano kilka leków biologicznych. • Inhibitory ssaczego celu rapamycyny (mTOR) Nowotwory endometrium często wykazują zmiany w szlaku AKT-PI3K, co czyni inhibitory mTOR atrakcyjnym wyborem do badań klinicznych u pacjentek z przerzutami lub nawracającą chorobą. Badania II fazy nad ewerolimusem i ridaforolimusem wykazały głównie stabilizację choroby. Badanie fazy II dotyczące połączenia ewerolimusu i letrozolu wykazało odsetek odpowiedzi na poziomie 32%. • Bewacyzumab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Bewacyzumab był stosowany jako pojedynczy lek w badaniu fazy II. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 13,5%. Stosowano bewacyzumab w połączeniu z temsirolimusem. <u>Immunoterapia</u> Wraz z opublikowaniem wyników <i>The Cancer Genome Atlas</i> i w miarę zdobywania wiedzy na temat molekularnych czynników raka endometrium, zastosowanie immunoterapii zostało ocenione w leczeniu zaawansowanej i nawracającej choroby. - W badaniu 309/KEYNOTE-775 (NCT03517449) porównywano połączenie pembrolizumabu (200 mg dożylnie [IV] co 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli) i lenwatynibu (20 mg doustnie dziennie) z wybraną przez lekarza chemioterapią. - W innym randomizowanym badaniu III fazy (NRG-GY018 [NCT03914612]) oceniano odpowiedź na pembrolizumab u kobiet z mierzalną chorobą w stadium III lub IVA lub u kobiet z chorobą w stadium IVB lub nawracającą chorobą. Kobiety zostały przydzielone do skojarzenia karboplatyny i paklitakselu z pembrolizumabem lub bez pembrolizumabu jako leczenia pierwszego rzutu. - W badaniu RUBY (NCT03981796) udział wzięły kobiety z rakiem endometrium w stadium III, IV lub nawracającym rakiem endometrium wszystkich histologii, niepoddającym się leczeniu. W przeciwieństwie do badań 309/KEYNOTE-775 i NRG-GY018, niektóre pacjentki bez mierzalnej choroby kwalifikowały się do włączenia do badania. Kobiety zostały losowo przydzielone do otrzymywania karboplatyny i paklitakselu z lub bez dostarlimabu (500 mg dożylnie) co 3 tygodnie przez sześć cykli, a następnie dostarlimabu podtrzymującego (1000 mg dożylnie co 6 tygodni) przez okres do 3 lat. Te trzy badania wykazały aktywność i korzyści immunoterapii w leczeniu pacjentek z zaawansowanym stadium i nawrotowym rakiem endometrium. Potrzeba więcej danych, aby pomóc w określeniu roli immunoterapii u pacjentek, które w przeszłości byłyby leczone radioterapią w ramach planu leczenia. <u>Badania kliniczne</u> Wszyscy pacjenci z zaawansowaną chorobą powinni rozważyć badania kliniczne oceniające terapię pojedynczym lekiem lub terapię skojarzoną. Badania schematów niepowodzenia leczenia wykazały wysoki wskaźnik odległych przerzutów w górnej części brzucha i w lokalizacjach pozabrzusznym. Z tego powodu pacjentki z chorobą w stadium III mogą być kandydatkami do innowacyjnych badań klinicznych. Oceniane klinicznie opcje leczenia raka endometrium w stadium IV obejmują następujące leki: - paklitaksel i karboplatyna z metforminą lub bez w stadiach III, IV i nawrotowym raku endometrium (GOG-0286B [NCT02065687]), - inhibitor PI3K/mTOR w nawrotowym lub przetrwałym raku endometrium (15-079 [NCT02549989]), - ewerolimus i letrozol lub terapia hormonalna w nawracającym lub przetrwałym raku endometrium (GOG-3007 [NCT02228681]), - ewerolimus, letrozol i metformina w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium (2012-0543 [NCT01797523]), - paklitaksel i karboplatyna w porównaniu z paklitakselem i ifosfamidem w nowo zdiagnozowanych stadiach I do IV przetrwałego lub nawrotowego raka macicy, jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnej (GOG-0261 [NCT00954174]).
SITC 2023 (Stany Zjednoczone)	Pierwsza linia leczenia: - W przypadku I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium, karboplatyna skojarzona z paklitakselem i z trastuzumabem lub bez (w przypadku surowiczego raka endometrium HER2-dodatniego) była standardem opieki w momencie publikacji wytycznych (poziom dowodów: 2). - Dla ICI anty-PD karboplatiną w skojarzeniu z paklitakselem wykazały statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę PFS w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczzonego raka endometrium w stadium III lub IV lub pierwszego nawrotu (po wcześniejszej chemioterapii neoadiuwantowej lub adjuwantowej). Zaobserwowana korzyść była niezależna od statusu MMR (poziom dowodów: 2), jednak to połączenie nie było zatwierdzone przez FDA w momencie publikacji wytycznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Poziom dowodów:</u> Poziom 1 - Przegląd systematyczny lub metaanaliza; Poziom 2 - Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z przekonującym wynikiem; Poziom 3 - Badanie bez randomizacji, kontrolowana kohorta lub badanie <i>follow-up</i>; Poziom 4 - Seria przypadków, badanie <i>case-control</i> lub badanie z historyczną grupą kontrolną; Poziom 5 - Wnioskowanie oparte na mechanizmie;
BGCS 2021 (Wielka Brytania)	<i>Choroba nawrotowa z przerzutami</i> - U pacjentek z wieloogniskowymi nawrotami w obrębie otrzewnej i/lub jamy brzusznej należy rozważyć paliatywne leczenie systemowe, a najlepiej skierować ich do zespołu opieki paliatywnej w celu uzyskania pomocy w opanowaniu objawów wraz z aktywnym leczeniem. <i>Systemowa terapia przeciwnowotworowa pierwszej linii</i> - Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią, u których doszło do nawrotu choroby ogólnoustrojowej, lub u których nastąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od otrzymania chemioterapii adjuwantowej, powinni rozważyć chemioterapię karboplatiną i paklitaksem
SEOM/GEICO 2021 (Hiszpania)	<i>Leczenie choroby przerzutowej lub nawracającej:</i> - W przypadku izolowanych nawrotów w obrębie miednicy lub pojedynczych ognisk przerzutowych należy rozważyć resekcję chirurgiczną, radioterapię lub terapię ablastyczną [IV, A], a także leczenie systemowe, choć jego korzyści są niepewne [IV, B]. - U pacjentek z chorobą nawracającą nieoperacyjną lub przerzutową, chemioterapia i hormonoterapia są opcjami terapeutycznymi. Zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych [V, B] <i>Hormonoterapia</i> - Oceniane leki hormonalne obejmują same progestageny lub naprzemiennie z tamoksyfenem, sam tamoksyfen, inhibitory aromatazy i fulwestrant. Potwierdzenie statusu receptora hormonalnego za pomocą biopsji należy rozważyć w momencie nawrotu [IV, B]. - Terapia hormonalna może być odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla pacjentek z rakiem o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej [II, A] - Leczeniem z wyboru są progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu) lub progestageny naprzemiennie z tamoksyfenem [III, A]. - W przypadku bardziej agresywnych chorób leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium to skojarzenie karboplatyny z paklitaksem [I, A]. - U pacjentek z późnym nawrotem choroby (tj. ponad 6 miesięcy po ostatniej platynie), korzystna może być ponowna chemioterapia [V, C].

AUC - obszar pod krzywą; dMMR - upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów; EBRT - radioterapia z pól zewnętrznych; EC - rak trzonu macicy; FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; FIGO - Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa; HER2 - receptor naskórkowego czynnika wzrostu; ICI - inhibitory punktów kontrolnych; IMRT - modulacja intensywności wiązki w radioterapii; MMR - system naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych/nukleotydów; MSI - niestabilność mikrosatelitarna; MSI-H - niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia; mTOR - inhibitory ssaczego celu rapamycyny; ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi; PD-1 - receptor programowanej śmierci 1; pMMR - nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych nukleotydów; VMAT - wielolukowa dynamiczna technika radioterapii;

2.2 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, które jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, populację docelową stanowią dorosłe pacjentki chore na pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) raka endometrium lub nawrotowego raka endometrium, które kwalifikują się do leczenia systemowego. Dodatkowo, zgodnie z zapisami programu lekowego rak endometrium może mieć dowolny typ histopatologiczny z wykluczeniem mięsaka endometrialnego.

Populację docelową szczegółowo określają kryteria kwalifikacji do programu lekowego, które zostały opisane poniżej.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

1. potwierdzenie pierwotnie zaawansowanego (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
2. brak wcześniejszego leczenia raka endometrium za pomocą chemioterapii systemowej; dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, o ile czas od zakończenia leczenia wynosi więcej niż 12 miesięcy;
3. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
4. wiek powyżej 18 roku życia;
5. stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
6. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
7. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
8. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
9. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;
11. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
12. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - pembrolizumab (Keytruda®)

Decyzją Komisji Europejskiej z dnia 21 października 2024 r. pembrolizumab został dopuszczony do obrotu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

Pembrolizumab w leczeniu zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 17.06.2024 roku.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda®). W Tab. 12 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenie pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem trzonu macicy.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN: 05901549325126
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia układowego. Populacja docelowa jest szczegółowo określona kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
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.
Droga podania	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.
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 mikrośrodkowisku guza.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	EMA: 21.10.2024 FDA: 17.06.2024
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> • w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem; • w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> • w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny; • w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych; • w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>Tumour proportion score</i>, TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu <i>EGFR</i> lub rearanżacja w genie <i>ALK</i> w tkance nowotworowej; • w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych; • w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i> w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® należy również zastosować terapię celowaną. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u> • w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. <i>Autologous stem cell transplant</i>, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia. <u>Rak urotelialny</u> • w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang.

	<i>Combined Positive Score, CPS)</i> z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>, HNSCC)</u> • w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u> • w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych; • w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych; • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. <u>Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability high</i>, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR)</u> <u>Rak jelita grubego (ang. <i>Colorectal cancer</i>, CRC)</u> • w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: ○ leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; ○ leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u> • w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: ○ zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; ○ nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <u>Rak przetyku</u> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. <i>Triple-negative breast cancer</i>, TNBC)</u> • w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w le-
--	--

	czeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie; - w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. <u>Rak endometrium (ang. <i>Endometrial carcinoma, EC</i>)</u> - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego; - 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. <u>Rak szyjki macicy</u> - w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia; - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <u>Rak dróg żółciowych (ang. <i>biliary tract carcinoma, BTC</i>)</u> - w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych. <u>Gruczołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction, GEJ</i>)</u> - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports, PSURs</i>)
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia

3.1.2 Działania 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. Częstości występowania podane poniżej i w określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy)

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

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6 093 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 (53%), nudności (52%), biegunka (36%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofilów (28%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem, 18 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, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tab. 14 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

dów 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.

Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatinibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często			Infekcje dróg moczowych
Często	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	Niedokrwistość	Neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia	Niedokrwistość
Często	Trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	Gorączka neutropeniczna, limfopenia, leukopenia	Neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia
Niezbyt często	Leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna [^]	Eozynofilia
Rzadko	Limfocytopenia, hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna [^] , wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Immunologiczna trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	Reakcja związana z infuzją dożylną [^]	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 [^]	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy	Niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie tarczycy [^] , nadczynność tarczycy [^]	Niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie tarczycy [^] , nadczynność tarczycy [^]
Niezbyt często	Niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie przysadki	Zapalenie przysadki mózgowej [^]	Zapalenie przysadki mózgowej [^]

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatinibem
	mózgowej [^] , zapalenie tarczycy [^]		
Rzadko	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc	Niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	Zmniejszenie łaknienia
Często	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokalcemia	Hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Niezbyt często	Cukrzyca typu 1 [^]	Cukrzyca typu 1 [^]	Cukrzyca typu 1 [^]
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		Bezsenna	
Często	Bezsenna		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Ból głowy	Neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy	Ból głowy, zaburzenia smaku
Często	Zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	Letarg, zaburzenia smaku	Letarg, neuropatia obwodowa, zawroty głowy
Niezbyt często	Zespół miasteniczny [^] , epilepsja	Zapalenie mózgu [^] , epilepsja	Zespół miasteniczny [^] , zapalenie mózgu [^]
Rzadko	Zespół Guillain-Barré [^] , zapalenie mózgu [^] , zapalenie rdzenia kręgowego [^] , zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) [^]	Zespół Guillain-Barré [^] , zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka			
Często	Suchość oczu	Suchość oczu	Suchość oczu
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka [^]	Zapalenie błony naczyniowej oka [^]	Zapalenie błony naczyniowej oka [^]
Rzadko	Zespół Vogta-Koyanagi-Harady		Zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)	Zaburzenia rytmu serca# (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	Zapalenie mięśnia sercowego [^] , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	Zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			Nadciśnienie tętnicze
Często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze	
Niezbyt często		Zapalenie naczyń [^]	Zapalenie naczyń [^]
Rzadko	Zapalenie naczyń [^]		

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatinibem
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel	Duszność, kaszel
Często	Zapalenie płuc [^]	Zapalenie płuc [^]	Zapalenie płuc [^]
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia	Biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia	Biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia
Często	Zapalenie jelita grubego [^] , suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego [^] , zapalenie żołądka [^] , suchość w jamie ustnej	Zapalenie jelita grubego [^] , zapalenie trzustki [^] , zapalenie żołądka [^] , suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Zapalenie trzustki [^] , zapalenie żołądka [^] , owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]	Zapalenie trzustki [^] , owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]	Owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]
Rzadko	Perforacja jelita cienkiego, celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	Perforacja jelita cienkiego, celiakia, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	Perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	Zapalenie wątroby [^]	Zapalenie wątroby [^]	Zapalenie wątroby [^]
Rzadko	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Stwardniające zapalenie dróg żółciowych [^]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Świąd [^] , wysypka [^]	Łysienie, wysypka [^] , świąd [^]	Świąd [^] , wysypka [^]
Często	Ciężkie reakcje skórne [^] , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo [^] , wyprysk, wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry	Ciężkie reakcje skórne [^] , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk	Ciężkie reakcje skórne [^] , zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka
Niezbyt często	Łuszczyca, rogowacenie liszajowate [^] , grudki, zmiana koloru włosów	Łuszczyca, grudki, bielactwo [^] , rogowacenie liszajowate [^]	Wyprysk, rogowacenie liszajowate [^] , łuszczyca, bielactwo [^] , grudki, zmiana koloru włosów
Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórki	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów	Martwica toksyczno-rozplywna naskórki, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , ból stawów	Bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , ból stawów	Ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn
Często	Zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn, zapalenie stawów [^]	Zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn, zapalenie stawów [^]	Zapalenie stawów [^]
Niezbyt często	Zapalenie pochewki ścięgna [^]	Zapalenie pochewki ścięgna [^]	Zapalenie pochewki ścięgna [^]
Rzadko	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena	Zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatinibem
Często		Ostre uszkodzenie nerek	Zapalenie nerek [^]
Niezbędnie często	Zapalenie nerek [^]	Zapalenie nerek [^] , niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Zmęczenie, astenia, obrzęk [^] , gorączka	Zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk [^]	Zmęczenie, astenia, obrzęk [^] , gorączka
Często	Objawy grypopodobne, dreszcze	Objawy grypopodobne, dreszcze	Objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperkalcemia	Zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia
Niezbędnie często	Zwiększenie aktywności amylazy	Zwiększenie aktywności amylazy	
* Częstość występowania działań niepożądanych mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu. # Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradykardii i tachykardii. [^] Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie: • niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość hemolityczna z negatywnym odczynem Coombsa); • reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza); • sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna); • niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy); • niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy); • zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym); • nadczynność tarczycy (choroba Gravesa); • zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej); • cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa); • zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie); • zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu); • zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna); • zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego); • aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);			

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktywnym lub lenwatinibem
	- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńki, zapalenie tętnicy oraz zapalenie tętnicy i ciała rzęskowego); - zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego); - zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i ołbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic); - zapalenie płuc (środmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc); - ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu); - zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit); - zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym); - zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym); - owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy); - zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby); - stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym); - świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych); - wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych); - ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczeniowa, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3: zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczeniowe zapalenie skóry, uogólnione złuszczeniowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity skórne na podłożu toksycznym); - bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek); - rogowacenie liszajowe (liszaj płaski i liszaj twardzinowy); - bole mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bole mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręć szyi); - zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza); - zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym); - zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bole ścięgien); - zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-środmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek); - obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).		

3.1.3 Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

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

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie 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 o podłożu immunologicznym, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

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

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

3.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.5 Kompetencje personelu

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

3.2.1 Aktualna sytuacja refundacyjna w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., preparat leczniczy Keytruda® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w dziewięciu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;

- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”;
- B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”;
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Szczegóły dotyczące finansowania pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	14 082,64	14 927,60	14 927,60	Bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.2.2 Warunki refundacji pembrolizumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, które kwalifikują się do leczenia układowego w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1143.0 Pembrolizumab
Proponowany instrument podziału ryzyka	Tak, szczegółowe dane dotyczące RSS znajdują się w Analizie wpływu na budżet

Tab. 17. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Pierwsza linia leczenia chorych na pierwotnie zaawansowanego raka endometrium (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, kwalifikujących się do leczenia układowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. potwierdzenie pierwotnie zaawansowanego (stadium III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;

	2. brak wcześniejszego leczenia raka endometrium za pomocą chemioterapii systemowej; dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, o ile czas od zakończenia leczenia wynosi więcej niż 12 miesięcy; 3. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4. wiek powyżej 18 roku życia; 5. stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 6. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 9. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 10. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 11. zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
--	---

3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla pembrolizumabu

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem o terapię pierwotnie zaawansowanego raka endometrium w III-IV stopniu zaawansowania wg FIGO 2009 lub nawrotowego raka endometrium, jeśli pacjentki kwalifikują się do leczenia systemowego. Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w dziewięciu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”;
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”;
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”;
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”;
- B.58 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15 - C16)”;

- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”;
- B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”;
- B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2015 roku do dnia 12 listopada 2024 r., produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) był oceniany przez AOTMiT 35 razy (18 razy w odniesieniu do stosowania w ramach programu lekowego oraz 17 razy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych - RDTL). Jedno z ocenianych wskazań dotyczyło leczenia chorych na raka endometrium (ICD-10: C54). Rozpatrzone przez Agencję wnioski dotyczące finansowania pembrolizumabu w ramach programu lekowego odnosiły się do również leczenia raka: szyjki macicy, nerki, piersi, jelita grubego, przetyku, narządów głowy i szyi, płuca, czerniaka skóry lub błon śluzowych, raka urotelialnego. Wnioski dotyczące finansowania w ramach RDTL dotyczyły leczenia mięsaka wątroby, raka miedniczki nerkowej, chłoniaka z dużych komórek B, raka trzustki, tchawicy, płuca, chłoniaka śródpiersia z komórek B, urotelialnego pęcherza moczowego, mięsaka naczyń kości, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia oraz glejaka wielopostaciowego.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka endometrium pembrolizumabem

Do dnia 12 listopada 2024 r., Agencja oceniła raz wniosek dotyczący zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Pembrolizumab miał być stosowany w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Prezes Agencji wydał negatywną opinię dla wspomnianego powyżej wniosku. Decyzję tą uargumentowano brakiem porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem. Zamiast porównania bezpośredniego zastosowania analizę MAIC. Uwzględniono wyniki dwóch pierwotnych badań II fazy KEYNOTE-158 i Bellone 2022, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Dla dostarlimabu wykorzystano wyniki jednoramiennego badania GARNET. Wyniki wskazywały na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obydwu terapii. Analiza kliniczna obarczona była ograniczeniem związanym głównie z brakiem badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z komparatorem. Wyniki porównania pośredniego cechowały się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Prezes Agencji powołał się również na rekomendacje innych Agencji HTA, które były niejednoznaczne. Odnaleziono trzy warunkowo pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) oraz trzy negatywne (HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023) rekomendacje refundacyjne. Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda®. Z kolei negatywnie zaopiniowano refundację leku Keytruda® ze względu na brak dodatkowej korzyści z jego stosowania. Ponadto, wnioskowanie obarczone było niepewnością

dotyczącą liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią związaną z brakiem dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej. Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny uznał za zasadną możliwość finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub zaproponowanie dodatkowego mechanizmu.

Szczegółowe informacje ze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniu opisanym powyżej przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 18.

Oceny AOTMiT dotyczące innych zastosowań pembrolizumabu

Do dnia 12 listopada 2024 r., Agencja oceniła łącznie 34 wnioski dotyczące zastosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) we wskazaniach innych niż leczenie raka endometrium. Łącznie 22 z 34 ocenionych wniosków zostało pozytywnie zaopiniowanych przez AOTMiT/Prezesa Agencji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 11 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego w leczeniu raka: piersi, jelita grubego, przetyku, nerki, płuc (3 wnioski), szyjki macicy, urotelialnego, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych (Tab. 33). W wydanych pozytywnych rekomendacjach odwołano się głównie do skuteczności pembrolizumabu w analizowanych wskazaniach w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował 11 wniosków dotyczących stosowania preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w leczeniu: raka miedniczki nerkowej, raka trzustki, raka płaskonabłonkowego tchawicy, pierwotnie opornego chłoniaka śródpiersia z komórek B, raka drobnokomórkowego płuca, raka urotelialnego pęcherza moczowego w stadium uogólnionym, raka gruczołowego o nieznanym punkcie wyjścia, chłoniaka śródpiersia, glejaka wielopostaciowego, czerniaka skóry oraz rozlanej wznowy czerniaka u pediatrycznego pacjenta.

Szczegółowe informacje ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) we wskazaniach ocenianych dotychczas przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 33.

Oceny AOTMiT dotyczące leczenia raka endometrium substancjami innymi niż pembrolizumab

Do dnia 12 listopada 2024 roku w ramach leczenia raka trzonu macicy Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła dwukrotnie dostarlimab (Jemperli®). Jedno z wnioskowanych wskazań dotyczyło leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował dostarlimab ze względu na nie zaspokojenie potrzeb medycznych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Drugi oceniony wniosek dotyczył dostarlimabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował wniosek, ale wskazał również dodatkowe warunki, które powinny zostać spełnione, aby dostarlimab został objęty refundacją.

Szczegółowe informacje ze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie finansowania innych metod leczenia raka endometrium we wskazaniach ocenianych do przez AOTMiT przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu raka endometrium.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2024 z dnia 8 lipca 2024 r. Rekomendacja nr 67/2024 z dnia 11 lipca 2024 r. Prezesa AOTMiT	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.148 „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54). Uzasadnienie stanowiska: Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne II fazy (eksperymentalne), bez grup kontrolnych (badania jednoramienne), przeprowadzone bez zaślepienia (open-label): KEYNOTE-158 i Bellone 2022. W badaniach tych przeprowadzono ocenę skuteczność i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (EC; ang. endometrial cancer) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednim komparatorem (dostarlimabem) w populacji docelowej, ani na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną. Główne argumenty decyzji: brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z dostępnymi komparatorami, niepewna efektywność kosztowa.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” na zaproponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji: Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem przeprowadzono analizę MAIC. Uwzględniono wyniki dwóch pierwotnych badań II fazy KEYNOTE-158 i Bellone 2022, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Dla dostarlimabu wykorzystano wyniki jednoramiennego badania GARNET. Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obydwu terapii. Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniem związanym głównie z brakiem badań bezpośrednich porównujących pembrolizumab z komparatorem. Wyniki porównania pośredniego cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Rekomendacje Agencji HTA są niejednoznaczne. Odnaleziono trzy warunkowo pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2023) oraz trzy negatywne (HAS 2023, IQWiG 2022 oraz PBAC 2023) rekomendacje refundacyjne. Warunki pozytywnych rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda. Natomiast negatywnie zaopiniowano refundację leku Keytruda ze względu na brak dodatkowej korzyści z jego stosowania.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka endometrium za pomocą innych preparatów.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2024 z dnia 14 października 2024 r. Rekomendacja nr 112/2024 z dnia 21 października 2024 r. Prezesa AOTMiT	Rak endometrium (ICD-10: C54)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperi (dostarlimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991449872, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod następującymi warunkami: - RSS powinien zostać pogłębiony o zapisy ustalone dla leku Jemperi w ramach dotychczasowego finansowania w programie lekowym B.148, - ze względu na niepewność oszacowania populacji RSS powinien być uzupełniony o mechanizm typu CAP. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Wśród głównych argumentów decyzji Rada podaje: - niezaspokojona potrzeba medyczna, - korzystne wyniki uzyskane w badaniu RUBY, - pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych. Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (ZIN 2024) oraz 4 pozytywne warunkowo (SMC 2024, NICE 2023, CADTH 2024, PBAC 2023). Ponadto, francuska HAS wydała zezwolenie na wczesny dostęp do terapii dostarlimabem w skojarzeniu ze związkami platyny u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym EC, które kwalifikują się do leczenia systemowego, wskazując niezaspokojoną potrzebą zdrowotną oraz brak odpowiedniego leczenia w ocenianym wskazaniu, dla którego jak w przypadku skojarzenia dostarlimab+karboplatyna/paklitaksel wykazano przewagę	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperi (dostarlimab) w programie lekowym B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)” wyłącznie w populacji pacjentek z chorobą nawrotową lub pierwotnym nowotworem endometrium w stadium zaawansowania IV wg FIGO. Prezes wskazuje dodatkowe warunki objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji). Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest co najmniej pogłębienie RSS na zasadzie uzyskania nie gorszych warunków finansowych od uprzednio podjętych, które skutkowałyby: - obniżeniem CHB dla świadczeniodawcy; - wprowadzeniem zwrotu kosztów pierwszego podania każdej włączonej pacjentki do leczenia dostarlimabem; - zabezpieczeniem maksymalnych wydatków płatnika publicznego, rozumianych jako wynik scenariusza podstawowego z uwzględnieniem zawężenia populacji docelowej (bez FIGO III) oraz zwrotu kosztów pierwszego podania. Uzasadnienie rekomendacji: Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności dla aktualnie finansowanej substancji czynnej - dostarlimabu [DOS] - w programie B.148 w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia w populacji pacjentów dorosłych z rakiem pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym endometrium. Oceniana populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w zalecany przez wytyczne schemat chemioterapii [CTH]. Program zapewnia aktualnie leczenie pacjentkom na późniejszym etapie choroby - postaci nawrotowa - pembrolizumabem lub dostarlimabem w monoterapiach. Ocena względnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim w badaniu randomizowanym RUBY. Biorąc pod uwagę wyniki w podgrupie pacjentek z dMMR/MSI-H dla przeżycia całkowitego porównania wskazują na wyższość ocenianej technologii, dane charakteryzuje niedojrzałość. Dla przeżycia wolnego od progresji (w populacji wnioskowanej, czyli z pierwotnie zaawansowanym rakiem wg FIGO III, IV oraz rakiem nawrotowym) wykazano

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		nad karboplatiną/paklitaksem w zakresie PFS, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Rada zwraca uwagę, że konieczne jest dalsze systematyczne monitorowanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa terapii dostarlimabem.	istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w czasie HR 0,28. Po 24 miesiącach obserwacji wolnych od progresji lub zgonu pozostało 61,4% pacjentów stosujących DOS+CTH w porównaniu do 15,7% grupy przyjmującej wyłącznie CTH. W analizie przedstawiono również wyniki w podgrupach według stadium zaawansowania. Uwagę zwraca fakt, że dla pacjentek z pierwotnym rakiem w stadium III wg FIGO wyniki w zakresie PFS były znacząco mniej korzystne (HR 0,92), wskazując na niewielki efekt terapeutyczny ocenianej interwencji. Analiza użyteczności kosztów w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazała, że DOS+CTH jest technologią opłacalną względem stosowania CTH. Niemniej, zwraca się uwagę na ograniczenia związane z brakiem dojrzałości danych klinicznych oraz zanikaniem efektu terapeutycznego. Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczący wzrost kosztów płatnika rzędu kilkudziesięciu do powyżej stu milionów zł rocznie, a głównym ograniczeniem jest niepewność oszacowania liczebności populacji docelowej. Pod uwagę wzięto również fakt, że nie odnaleziono rzetelnych danych pozwalających na określenie przewidywanego poziomu testowania i wykrywania raka endometrium wśród polskich pacjentek w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy podkreślić także niepewność związaną z poszerzeniem populacji docelowej leczonej lekiem Jemperi . W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (PBAC z 2023 r. oraz CADTH, SMC, NICE z 2024 r.) wskazuje się na dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania dostarlimabu, niemniej były to rekomendacje warunkowe. Wśród warunków zwracano uwagę na poziom ceny, który wymagał obniżenia, w związku z niepewnością dotyczącą wielkości efektu zdrowotnego oraz efektywności kosztowej. Niemiecka instytucja G-Ba w przeprowadzonej ocenie nie wskazuje na udowodnioną dodatkową korzyść medyczną w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium. Z kolei pozytywna opinia ZIN 2024 pomimo wykazania efektywności kosztowej również wskazuje na zawarcie umowy finansowej. Prezes Agencji zważył aspekty związane z charakterystyką ciężkości jednostki chorobowej, której dotyczy ocena. Wzięto pod uwagę fakt, że populacja docelowa jest aktualnie zaopatrzona w leczenie, przynoszące prawdopodobnie niższe efekty zdrowotne w zakresie twardego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite pacjentów z daną jednostką chorobową. Odniesiono się również do kosztów technologii alternatywnej, w związku z czym w określonej populacji pacjentek uznano za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych po spełnieniu przez wnioskodawcę wymienionych warunków.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2023 z dnia 24 kwietnia 2023 r. Rekomendacja nr 67/2024 z dnia 11 lipca 2024 r. Prezesa AOTMiT	Rak endometrium (ICD-10: C54)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperi (dostarlimabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: – obniżenie ceny leku do poziomu efektywności kosztowej w dziesięcioletnim horyzoncie czasowym, – ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji, Rada proponuje wprowadzenie ograniczenia finansowania terapii do liczby pacjentów zawartej w analizie podstawowej Wnioskodawcy. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Do przeglądu systematycznego włączono jedno propektywne, jednoramienne badanie I fazy GARNET dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. W analizie klinicznej uwzględniono populację A1 zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj.: obejmującą pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR/MSI-H). Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania dostarlimabu z obranymi komparatorami, zestawiono wyniki uzyskane w grupie leczonej dostarlimabem w badaniu GARNET z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-775 dla komparatora (chemioterapii: doksorubicyna /paklitaksel). Porównano także wyniki badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison), na podstawie danych z badania GARNET i UK RWE. Mediana przeżycia	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jemperi (dostarlimabum), we wskazaniu do stosowania w nowym programie lekowym „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD 10: C54)”, pod warunkiem monitorowania skuteczności praktycznej i profilu bezpieczeństwa w okresie refundacji i uzależnienia refundacji od efektów zdrowotnych, wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie rekomendacji: Oceniany wniosek dotyczy leczenia dorosłych kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Obecnie w ramach leczenia standardowego (BStC) stosowana jest chemioterapia (CTH) lub hormonoterapia (HTH). Eksperti kliniczni wskazują, że dostępne opcje terapeutyczne nie zaspokajają w pełni potrzeb medycznych tej grupy pacjentów. Produkt Jemperi został zarejestrowany we wskazaniu, które obejmuje wskazany powyżej obszar. Pod uwagę wzięto ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu (DOS), którą oparto na jednoramiennym badaniu GARNET. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 6 miesięcy. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 45,5% pacjentów. Nie odnotowano istotnej klinicznie poprawy jakości życia (QoL) w cyklach od 2. do 4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano ogółem u 99,3% pacjentów, a TEAE w stopniu ≥ 3 u 56,9%. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych oraz zestawienia jakościowych wyników wnioskowanie o dodatkowych korzyściach wynikających ze stosowania terapii dostarlimabem w ocenianym wskazaniu jest związane z wysokim ryzykiem błędu. Jest to następstwem metodyki badania GARNET, które jest badaniem jednoramiennym, obejmuje krótki okres obserwacji i małą liczebność próby. Uwagę na to zwróciły również zagraniczne agencje HTA: kanadyjska CADTH, australijska PBAC oraz francuska HAS. Warto także wskazać, że dla innych terapii i rozważanego wskazania dostępne są badania kliniczne z randomizacją, np. KEYNOTE-775, co świadczy o możliwości przeprowadzenia badań wyższej jakości, niż aktualnie dostępne dla dostarlimabu. Mając na uwadze

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		wolnego od progresji (PFS) była dłuższa u pacjentek leczonych dostarlimabem (DOS) (6,0 m-cy) niż wśród pacjentek przyjmujących BSC (3,7 mies.). Mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentek leczonych DOS nie została osiągnięta, natomiast pacjentek przyjmujących BSC wyniosła 8,6 mies. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 45,5% pacjentek leczonych DOS. Ogólną odpowiedź u pacjentek przyjmujących CTH stwierdzono u 12,3% chorych. W grupie pacjentek leczonych DOS odnotowywano wyższe wskaźniki odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i trwania choroby (DCR). W analizie jakości życia pacjentek przyjmujących DOS odnotowano nieistotną klinicznie poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. cyklu leczenia i od 4. cyklu leczenia. Odnotowano też poprawę w zakresie objawów bólowych i zmęczenia. W zakresie poszczególnych objawów wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia. Pozytywne rekomendacje kliniczne: PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM_GEICO 2022, ESMO 2022. W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują dwie pozytywne warunkowe (NICE 2022 i SMC 2022) i cztery negatywne (CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021, G-BA 2021). Główne argumenty decyzji: niezaspokojona potrzeba medyczna, rekomendacje PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM_GEICO 2022, ESMO 2022.	powyższe, w przypadku objęcia refundacją produktu Jemperli wskazane jest prowadzenie bieżącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Rekomendacje kliniczne wśród opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu uwzględniają terapię dostarlimabem (PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022). W rekomendacjach refundacyjnych podkreśla się znaczną niepewność wyników badania GARNET oraz ograniczoną możliwość wykorzystania przedstawionych przez wnioskodawcę porównań pośrednich. Szacowana przez ekspertów populacja jest wyższa niż szacowana przez Wnioskodawcę, a tym samym ryzyko poniesienia wyższych niż prognozowane w BIA, wydatków z budżetu płatnika wzrasta. To ryzyko wymaga zabezpieczenia ewentualnej refundacji wdrożeniem dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite wydatki na refundację Jemperli. Podsumowując, produkt Jemperli może potencjalnie przyczynić się do wypełnienia wskazanej we wstępie luki w opiece zdrowotnej. Wskazują na to pozytywne rekomendacje kliniczne. Jednocześnie dostępne dowody naukowe są niskiej jakości, w efekcie czego zbudowane na ich podstawie analizy cechuje niska wiarygodność. Objęcie refundacją produktu Jemperli wymaga odniesienia się do ryzyka przeszacowania efektów zdrowotnych i opłacalności terapii w modelu ekonomicznym i niedoszacowania liczebności populacji docelowej w analizie wpływu na budżet.

3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania pembrolizumabu (Keytruda®) w analizowanym wskazaniu. W dniu 13 listopada 2024 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego. Przyczyną powyższego może być fakt, że wskazanie dotyczące leczenia dorosłych kobiet z zaawansowanym rakiem trzonu macicy zostało zarejestrowane niedawno, tj. 19.09.2024 r..

Na stronie Agencji CADTH znaleziono informację, że aktualnie trwają prace nad przeglądem zwrotu kosztów dla pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, a następnie kontynuowany w monoterapii.

3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- w programie lekowym B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”:
 - przeciwciało monoklonalne przeciwko PD-1: dostarlimab (Jemperli®);
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:

- karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina;
- gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego);
- trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG);
- w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - goserelina;
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe).

Należy dodać, że w Polsce w ramach katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, dostępny jest również octan medroksyprogesteronu, jednakże lek ten jest aktualnie niefinansowany w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 20. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka endometrium (Obwieszczenie MZ 2024).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Dostarlimabum							
Jemperli, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909991449872	26 107,82	27 674,29	27 674,29	Bezpłatny	0
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Carboplatinum							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	272,46	272,46	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	42,36	42,36	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	108,18	108,18	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,34	15,07	Bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	180,88	180,88	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990450015	24,62	26,10	15,07	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,65	45,22	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	147,68	135,66	Bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	198,05	180,88	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990776733	45,36	48,08	45,22	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990776740	138,78	147,11	135,66	Bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	24,30	25,76	15,07	Bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	184,68	195,76	180,88	Bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990477425	41,90	44,42	44,42	Bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	102,06	108,18	108,18	Bezpłatny	0
Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990958535	71,28	75,56	75,56	Bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990958481	9,03	9,57	7,56	Bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990958504	42,12	44,65	37,78	Bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990838745	8,64	9,18	7,56	Bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909990894772	62,64	66,40	66,40	Bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990838769	42,12	44,65	37,78	Bezpłatny	0
Cyclophosphamidum							
Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	41,21	43,69	43,68	Bezpłatny	0
Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	82,43	87,37	87,36	Bezpłatny	0
Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	20,61	21,84	21,84	Bezpłatny	0
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,52	76,87	76,87	Bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	58,26	58,26	Bezpłatny	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,45	11,65	Bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Dacarbazinum							
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	05909991029500	181,44	192,33	183,16	Bezpłatny	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	10 fiol. po 1000 mg	05909991029807	172,80	183,17	183,16	Bezpłatny	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	1 fiol. po 200 mg	05909991029609	345,60	366,34	366,32	Bezpłatny	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	05909991029708	86,40	91,58	91,58	Bezpłatny	0
Doxorubicinum							
Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990983018	1 462,86	1 550,63	1 064,66	Bezpłatny	0
Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990983032	2 511,00	2 661,66	2 661,65	Bezpłatny	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990851393	45,36	48,08	38,92	Bezpłatny	0
Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3 580,20	3 795,01	3 795,01	Bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum							
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05909991104344	540,00	572,40	526,60	Bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909991104320	135,00	143,10	131,65	Bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991104313	27,00	28,62	26,33	Bezpłatny	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909991104337	270,00	286,20	263,30	Bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990796397	124,20	131,65	131,65	Bezpłatny	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990796373	24,84	26,33	26,33	Bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909991029869	248,40	263,30	263,30	Bezpłatny	0
Etoposidum							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. 5 ml	05909990776115	20,52	21,75	16,00	Bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. 10 ml	05909990776214	41,04	43,50	32,00	Bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. 20 ml	05909990776313	82,08	87,00	63,99	Bezpłatny	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. 2,5 ml	05909990776016	12,31	13,05	8,00	Bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909991233297	30,13	31,94	31,94	Bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991233303	60,37	63,99	63,99	Bezpłatny	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991198121	20,52	21,75	16,00	Bezpłatny	0
Fluorouracilum							
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,44	13,18	Bezpłatny	0
5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	76,70	65,90	Bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,59	6,59	Bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	64,11	64,11	Bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,82	12,82	Bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,99	6,59	Bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	76,70	65,90	Bezpłatny	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,23	13,18	Bezpłatny	0
Gemcitabinum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05909990976089	81,00	85,86	85,86	Bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 2 ml	05909990976072	17,82	18,89	18,89	Bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909990976102	162,00	171,72	171,72	Bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. 25 ml	05909990871032	102,60	108,76	94,45	Bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990870998	27,00	28,62	18,89	Bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990871049	205,20	217,51	188,90	Bezpłatny	0
Ifosfamidum							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	127,65	115,34	Bezpłatny	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	230,68	230,68	Bezpłatny	0
Paclitaxelum							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	50,44	53,46	53,46	Bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	67,39	71,43	71,43	Bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	25,38	26,90	20,61	Bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	135,00	143,10	143,10	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	108,00	114,48	68,69	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	145,80	154,55	103,04	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	32,40	34,34	20,61	Bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	324,00	343,44	206,07	Bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. 16,7 ml	05909990840274	64,80	68,69	68,69	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990840267	25,38	26,90	20,61	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05909990840281	145,80	154,55	154,55	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	259,20	274,75	274,75	Bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	72,90	77,27	77,27	Bezpłatny	0
Tamoxifenum							
Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	14,26	15,11	15,11	Bezpłatny	0
Vincristini sulfas							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909990669493	35,89	38,04	30,60	Bezpłatny	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990669523	144,33	152,99	152,99	Bezpłatny	0
Vinorelbinum							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	516,08	229,00	Bezpłatny	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2580,38	1145,00	Bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	169,35	179,52	133,25	Bezpłatny	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	254,03	269,27	199,88	Bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	228,96	228,96	Bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1 080,00	1 144,80	1 144,80	Bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,34	22,90	Bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	171,72	114,50	Bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,90	22,90	Bezpłatny	0
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	114,48	114,48	Bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	125,71	133,25	133,25	Bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	188,57	199,88	199,88	Bezpłatny	0
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	502,85	533,02	533,00	Bezpłatny	0
Katalog A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Goserelinum							
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	471,42	499,71	525,75	Ryczałt	8,96
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	453,06	480,24	506,28	Ryczałt	8,96
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	657,58	697,03	527,85	Ryczałt	204,18
Tamoxifenum							
Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990331017	9,83	10,42	15,55	Bezpłatny do limitu	0,00
Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990775316	14,26	15,11	20,24	Bezpłatny do limitu	0,00
Megestrolu acetat							
Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990614608	122,04	129,36	139,17	Ryczałt	10,91
Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990437627	116,64	123,64	139,17	Ryczałt	6,40
Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909991054519	116,64	123,64	139,17	Ryczałt	6,40
Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	240 ml	05909990895977	116,64	123,64	139,17	Ryczałt	6,40

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji (pembrolizumab - Keytruda®) komparator będzie stanowić chemioterapia karboplatiną i paklitakselem.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym jest leczenie pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawracającego raka endometrium u dorosłych kobiet, kwalifikujących się do leczenia układowego przy wykorzystaniu pembrolizumabu początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii.

Obecnie w Polsce pacjentki z rakiem trzonu macicy mogą być leczone w ramach:

- programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.148 należy:
 - przeciwciało monoklonalne przeciwko PD-1: dostarlimab (Jemperli®);
- katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, paklitaksel, tamoksyfen, winkrystyna, winorelbina;
 - gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego);
 - trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (u pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacją genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG);
- katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - goserelina;
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe).

Dostarlimab (Jemperli®) refundowany jest obecnie w ramach leczenia chorych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającej platynę. Wnioskowane obecnie wskazanie pembrolizumabu obejmuje pacjentki w I linii leczenia, w związku z czym dostarlimab nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii lekowej.

Hormonoterapia według wytycznych PTGO z 2023 roku powinna być stosowana jako I linia leczenia u pacjentów z niskim stadium zaawansowania choroby. Lekami z wyboru są progestageny, w tym octan megestrolu lub medroksyprogesteronu. Progestageny można stosować naprzemiennie z tamoksifenem. Wytyczne PTOK z 2013 podają, że leczenie hormonalne powinno być stosowane wyłącznie w ramach paliatywnego postępowania u chorych z nowotworami endometrioidalnymi bez nasilonych objawów choroby. Wytyczne ESMO z 2022 roku rekomendują, aby hormonoterapia była terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentek z nowotworami o niskim stopniu złośliwości, bez szybko postępującej choroby. Zaleca się wtedy stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) ale alternatywnie można podać inhibitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant. Podobne stanowiska przedstawiały wytyczne ESGO/ESTRO/ESP z 2021 roku, NCI z 2024 roku i SEOM/GEICO z 2021 roku. Obecnie w Polsce refundowane są goserelina, tamoksyfen i octan megestrolu. Octan medroksyprogesteronu, który wielokrotnie był rekomendowany w odnalezionych wytycznych, nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Warto dodać, że goserelina nie była rekomendowana przez żadne z odnalezionych wytycznych. Wnioskowany pembrolizumab w badaniu rejestracyjnym był stosowany wśród pacjentek z rakiem trzonu macicy, które uprzednio mogły przejść terapię hormonalną. Ponadto hormonoterapia stosowana jest w innej sytuacji klinicznej niż schemat terapeutyczny z zastosowaniem pembrolizumabu, w związku z czym goserelina, tamoksyfen i octan megestrolu nie powinny być rozważane jako komparatory.

Poza hormonoterapią, wytyczne postępowania klinicznego dla raka endometrium wskazują na zasadność stosowania radioterapii oraz zabiegów chirurgicznych. Obie terapie stanowią opcje leczenia raka endometrium, jednak są one stosowane na innych etapach terapii. Populację docelową stanowią pacjentki, u których potencjał wyleczenia za pomocą radioterapii lub leczenia chirurgicznego jest niski. Ponadto pacjentki z badania rejestracyjnego mogły wcześniej przejść radioterapię lub być poddane zabiegowi chirurgicznemu, więc terapie te nie stanowią komparatora dla pembrolizumabu.

Wytyczne PTGO z 2023 roku rekomendują, aby w przypadku pacjentek z wysokim stadium zaawansowania oraz w rakach nieendometroidnych (surowiczy, jasnokomórkowy, mięsaki-rak) zastosować chemioterapię według schematu karboplatyna + paklitaksel. Wytyczne PTOK 2013, podają że chemioterapia powinna być stosowana w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy w sytuacji braku możliwości leczenia miejscowego, u pacjentek z objawami związanymi z chorobą niekwalifikujących się do hormonoterapii lub po wyczerpaniu odpowiedzi na hormonoterapię. Wykazano, że chemioterapia 2-lekowa ma przewagę nad monoterapią. Najczęściej stosuje się skojarzenie paklitakselu z pochodną platyny lub pochodnej platyny z doksorubicyną ± cyklofosfamidem. Wytyczne ESMO z 2022 roku rekomendują, aby w przypadku choroby nawracającej lub przerzutowej, jako pierwszą linię leczenia zastosować chemioterapię składającą się z karboplatyny w skojarzeniu z paklitaksellem. Wytyczne ESGO/ESTRO/ESP również rekomendują aby w przypadku chemioterapii stosować połączenie

karboplatyny i paklitakselu. NCCN w pierwszej linii leczenia choroby nawrotowej rekomenduje chemioterapię karboplatiną w skojarzeniu paklitakselem lub karboplatiną i paklitakselem w skojarzeniu pembrolizumabem lub karboplatiną, paklitakselem i dostarlimabem lub karboplatiną, paklitakselem i trastuzumabem (w stadiach III/IV surowiczego raka macicy HER2-pozytywnego) lub karboplatiną, paklitakselem i trastuzumabem (w stadiach III/IV mięsakoraka HER2-pozytywnego). Podane powyżej schematy chemioterapii są schematami preferowanymi. Wśród pozostałych zalecanych schematów chemioterapii były: skojarzenie karboplatyny z docetakselem lub karboplatyny z paklitakselem i bewacyzumabem. Wytyczne SITC rekomendują w przypadku I linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium, stosowanie karboplatyny skojarzonej z paklitakselem i z trastuzumabem lub bez (w przypadku surowiczego raka endometrium HER2-dodatniego). Wytyczne BGCS podają, że jeśli pacjentki kwalifikują się do pierwszej linii przeciwnowotworowej terapii systemowej, to w celu ich leczenia powinno rozważyć się chemioterapię karboplatiną i paklitakselem. Takie samo stanowisko prezentują wytyczne SEOM/GEICO.

W związku z powyższym potencjalnymi komparatorami dla pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem według odnalezionych wytycznych klinicznych powinny być:

- karboplatyna z paklitakselem,
- karboplatyna z docetakselem,
- karboplatyna z doksorubicyną ± cyklofosfamidem,
- karboplatyna z paklitakselem i dostarlimabem,
- karboplatyna z paklitakselem i bewacyzumabem,
- karboplatyna z paklitakselem i trastuzumabem.

Aktualnie zarówno docetaksel, jak i dostarlimab oraz bewacyzumab nie są refundowane w leczeniu pierwszej linii raka endometrium ze środków publicznych w Polsce, w związku z czym nie stanowią terapii alternatywnych dla pembrolizumabu w warunkach polskich.

Wg wytycznych ESMO 2022 doksorubicyna powinna być stosowana w ramach 2. linii leczenia a nie 1 linii, tak jak wnioskowany pembrolizumab. Podobne stanowisko przedstawiły polskie wytyczne PTGO z 2023, co świadczy o tym, że doksorubicyna nie stanowi komparatora dla aktualnie wnioskowanej technologii medycznej.

Trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną refundowany jest w Polsce w przypadku pacjentek z potwierdzonym histologicznie surowiczym rakiem endometrium, z nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH, ze stopniem zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub w nawrotowym rakiem bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, ze stopniem sprawności 0-2 według ECOG. Odnalezione wytyczne rekomendują aby terapię przy użyciu trastuzumabu stosować w przypadku pacjentek z HER2-dodatnim surowiczym rakiem endometrium, w związku z czym trastuzumab nie stanowi komparatora dla aktualnie wnioskowanej technologii medycznej.

Wszystkie odnalezione wytyczne jednogłośnie wskazują na zasadność zastosowania schematu chemioterapii zawierającej karboplatinę w skojarzeniu z paklitakselem u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem trzonu macicy, które spełniają kryteria do rozpo-

częcia I linii terapii systemowej. W związku z tym, należy uznać, że karboplatyna z paklitaksem jest właściwym komparatorem dla leku Keytruda® skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem.

4.2 Charakterystyka komparatorów

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu oraz karboplatyny. Dane dotyczące komparatorów opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Paclitaxel-Ebewe®, ChPL Carbomedac®).

4.2.1 Karboplatyna

4.2.1.1 Charakterystyka karboplatyny

W Tab. 21 przedstawiono charakterystykę karboplatyny opracowaną na podstawie ChPL Carbomedac®.

Tab. 21. Charakterystyka potencjalnego komparatora we wskazaniu I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium - karboplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Carbomedac®, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jeden ml zawiera 10 mg karboplatyny: • 1 fiolka po 100 ml; • 1 fiolka po 15 ml; • 1 fiolka po 45 ml; • 1 fiolka po 5 ml; • 1 fiolka po 60 ml. GTIN: 05909990816194, 05909990816163, 05909990816170, 05909990816156, 05909990816187
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: związki platyny, kod ATC: L01X A02
Substancja czynna	karboplatyna (<i>Carboplatinum</i>)
Dawkowanie	Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m ² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylniej przez 15 - 60 minut. Alternatywnie, patrz wzór Calverta poniżej: $\text{Dawka (mg)} = \text{docelowa wartość AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25].$ Szczegółowy opis dawkowania przedstawiony jest w ChPL Carbomedac®.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek. Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzłańcuchowe i międzyłańcuchowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkalicznej i badania wiązań DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA”.

4.2.1.2 Status rejestracyjny komparatora

W Tab. 22 przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego, będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Tab. 22. Status rejestracyjny produktu leczniczego będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Karboplatyna jest wskazana do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi w: • zaawansowanym raku jajnika pochodzenia nabłonkowego (leczenie pierwszego rzutu lub leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami); • drobnokomórkowy rak płuca.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak danych
Podmiot odpowiedzialny	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy Telefon: 0049-4103 8006-0 Faks: 0049-4103 8006-100

4.2.1.3 Dawkowanie

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

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Tab. 23. Dawkowanie karboplatyny (ChPL Carbomedac®).

Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status leczenia pacjenta
5 - 7 mg/ml x min.	monoterapia karboplatiną	wcześniej nie leczony
4 - 6 mg/ml x min.	monoterapia karboplatiną	wcześniej leczony
4 - 6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	wcześniej nie leczony

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

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

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki na początku lub w późniejszym okresie leczenia może być konieczne w zależności od stanu fizycznego pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Optymalne stosowanie karboplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga odpowiedniego dostosowania dawki i częstego monitorowania zarówno nadiru hematologicznego jak i czynności nerek.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min. istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej mielosupresji. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii utrzymuje się na poziomie około 25% podczas stosowania następujących zaleconych dawek:

Tab. 24. Zalecone dawki karboplatyny, przy których częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii utrzymuje się na poziomie około 25% (ChPL Carbomedac®).

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min przed rozpoczęciem leczenia karboplatiną należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny we wstrzyknięciu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecone dawkowanie.

Wszystkie powyższe zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji.

Leczenie skojarzone

Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawki zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie można podać zaleceń dawki ze względu na niewystarczające doświadczenie dotyczące stosowania karboplatyny u dzieci.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawionych w Tab. 25 podano na podstawie zbiorczych danych uzyskanych od 1893 pacjentów poddanych monoterapii karboplatiną oraz na podstawie doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia karboplatiną zaobserwowano i zgłoszono poniższe działania niepożądane z następującymi częstościami występowania:

- 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 ($< 1/10\,000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 25. Działania niepożądane zaobserwowane i zgłoszone przez pacjentów podczas leczenia karboplatiną (ChPL Carbomedac®).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia*
	Nieznana	Zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Ostra białaczka promielocytowa
	Nieznana	Wtórne nowotwory wywołane leczeniem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Często	Krwotok*
	Rzadko	Gorączka neutropeniczna, posocznica / wstrząs septyczny
	Nieznana	Niedokrwistość hemolityczna (w tym zakończona zgonem), uszkodzenie szpiku kostnego, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość (np. wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd), reakcje rzekomoanafilaktyczne (obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Odwodnienie, jadłowstręt, hiponatremia, zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych, zaburzenia czucia, zmiany smaku
	Niezbyt często	Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (często związane z lekami przeciwwymiotnymi)
	Nieznana	Udar naczyniowy mózgu*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, encefalopatia
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
	Rzadko	Utrata wzroku
	Nieznana	Zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ototoksyczność
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia sercowo-naczyniowe*
	Nieznana	Niewydolność serca*, choroby niedokrwienne serca (np. zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, dusznica bolesna, niedokrwienie mięśnia sercowego), zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Zator*, nadciśnienie, niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddychania, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Biegunka, zaparcia, zaburzenia ze strony błony śluzowej
	Nieznana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Ciężka niewydolność wątroby (w tym ostra martwica wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie, zaburzenia skórne
	Rzadko	Złuszczające zapalenie skóry
	Nieznana	Pokrzywka, wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego
	Niezbyt często	Bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek
	Często	Zaburzenia układu moczowo-płciowego, hiperurykemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia
	Niezbyt często	Gorączka i dreszcze bez dowodu na przebiegającą infekcję
	Nieznana	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie miejsca

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Terminologia MedDRA
		wstrzyknięcia, rumień, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badań czynnościowych wątroby, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi, zmniejszone stężenie magnezu we krwi
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
*śmiertelne u < 1%, śmiertelne zaburzenia sercowo-naczyniowe u <1% włączając niewydolność serca łącznie z zatorem i udarem mózgu		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Mielosupresja jest działaniem toksycznym karboplatyny ograniczającym wielkość dawki. U 25% pacjentów z prawidłowymi początkowymi wynikami pojawia się trombocytopenia z liczbą płytek poniżej 50 000/mm³, u 18% tych pacjentów występuje neutropenia z liczbą granulocytów poniżej 1 000/mm³ oraz u 14 % tych pacjentów występuje leukopenia z liczbą białych komórek krwi poniżej 2 000/mm³. Nadir występuje średnio w 21. dniu. Mielosupresja może ulec nasileniu w przypadku łącznego podania karboplatyny z innym środkiem lub czynnikiem terapeutycznym o charakterze mielosupresyjnym.

Mielotoksyczność jest cięższa u uprzednio leczonych pacjentów, szczególnie u pacjentów przyjmujących uprzednio cisplatynę i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nasilona leukopenia oraz trombocytopenia występowała również u pacjentów o niskim stopniu sprawności. Zaburzenia te, chociaż zwykle odwracalne, prowadziły do powstania powikłań w postaci zakażeń i krwawień odpowiednio u 4% i 5% pacjentów leczonych karboplatiną. Powikłania te spowodowały śmierć u mniej niż 1% pacjentów.

Niedokrwistość z wartościami stężeń hemoglobiny poniżej 8 g/dl występowała u 15% pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi. Częstość występowania niedokrwistości wzrasta wraz ze wzrostem ekspozycji na działanie karboplatyny.

Mielosupresja może być bardziej nasilona i utrzymywać się dłużej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wcześniej intensywnie leczonych, pacjentów w złym stanie ogólnym i wieku powyżej 65 lat.

W maksymalnych tolerowanych dawkach karboplatyny podawanych w monoterapii, trombocytopenia z najmniejszą liczbą płytek krwi (nadir) mniejszą niż 50 x 10⁹/l występuje u około jednej trzeciej pacjentów. Najmniejsza liczba płytek krwi (nadir) występuje pomiędzy 14 i 21 dniem leczenia oraz powraca do wartości prawidłowej po 35 dniach od rozpoczęcia leczenia.

U około 20% pacjentów obserwowano leukopenię, ale powrót liczby leukocytów od dnia wystąpienia najmniejszej liczby komórek (14-28 dnia) może przebiegać wolniej i zazwyczaj następuje po 42 dniach od rozpoczęcia leczenia. Neutropenię z liczbą granulocytów obojętno-chłonnych mniejszą niż $1 \times 10^9/l$ obserwowano u około jednej piątej pacjentów. Stężenie hemoglobiny mniejsze niż 9,5 mg/ 100 ml zaobserwowano u 48% pacjentów z prawidłowymi wartościami tego parametru przed rozpoczęciem leczenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zwłóknienie płuc objawiające się uciskiem w klatce piersiowej i dusznością. Należy to rozważyć, jeśli wykluczono stan nadwrażliwości płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Wymioty występują u 65% pacjentów z czego u jednej trzeciej mają ciężki przebieg. Nudności występują w dodatkowej grupie 15%. Wydaje się, że u uprzednio leczonych pacjentów (szczególnie pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną) występuje większa skłonność do wymiotów. Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego i zasadniczo poddają się leczeniu lub można im całkowicie zapobiec, stosując przeciwwymiotne produkty lecznicze. Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów zwiększa się po podaniu karboplatyny w iniekcji w połączeniu z innymi czynnikami działającymi wymiotnie.

Do innych zaburzeń żołądka i jelit należą ból występujący u 8% pacjentów, biegunka i zaparcia występujące u 6% pacjentów.

Zaburzenia układu nerwowego

Neuropatia obwodowa (głównie w postaci parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgniastych) występowała u 4% pacjentów leczonych karboplatiną. Uważa się, że pacjenci w wieku powyżej 65 lat oraz pacjenci uprzednio leczeni cisplatyną, jak również pacjenci przyjmujący od dłuższego czasu karboplatinę są w grupie podwyższonego ryzyka. Podczas leczenia karboplatiną mogą utrzymywać się lub nasilać uprzednio występujące parestezje, szczególnie jeśli związane są z wcześniejszym leczeniem cisplatyną.

Istotne klinicznie zaburzenia zmysłów (t.j. zaburzenia widzenia i zmiany smaku) występowały u 1% pacjentów.

Niezbyt często zgłaszano objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jednak są one prawdopodobnie związane z jednocześnie stosowanym leczeniem przeciwwymiotnym.

Całkowita częstość występowania neurologicznych działań niepożądanych wydaje się być większa u pacjentów przyjmujących karboplatinę w leczeniu skojarzonym. Może to być również związane z długotrwałą kumulatywną ekspozycją.

Zaburzenia oka

W związku z leczeniem platyną zgłaszano przypadki przemijającego zaburzenia wzroku, czasami obejmujące przemijającą utratę wzroku. Zaburzenia te związane są zazwyczaj z leczeniem z użyciem dużych dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia ucha i błędnika

W seryjnych badaniach audiometrycznych u 15% pacjentów wykazano występowanie uszkodzeń słuchu poza pasmem mowy z zaburzeniami w zakresie wysokich częstotliwości (4 000-8 000 Hz). Bardzo rzadko zgłaszano przypadki niedosłuchu. Tylko u 1% pacjentów obserwowano objawy kliniczne, w większości jako szumy w uszach.

U pacjentów z uszkodzeniami narządu słuchu wywołanymi przez wcześniejsze leczenie cisplatyną czasami występuje dalsze pogorszenie słuchu podczas leczenia karboplatiną.

W przypadku podawania większych niż zalecane dawek karboplatyny w skojarzeniu z innymi ototoksycznymi produktami zgłaszano klinicznie istotną utratę słuchu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Toksyczne działanie na nerki nie jest zwykle przyczyną ograniczającą wielkość dawki u pacjentów otrzymujących karboplatinę, ani nie wymaga działań zapobiegawczych takich jak nawadnianie dużymi ilościami płynów lub wymuszona diureza. Niemniej jednak może wystąpić wzrost stężenia mocznika we krwi lub kreatyniny w surowicy krwi.

Mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek objawiające się spadkiem klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/min. Częstość występowania i nasilenie nefrotoksyczności może zwiększać się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia karboplatiną. Nie wiadomo, czy odpowiedni program nawodnienia może wyeliminować takie działanie, ale zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia jest wymagane w przypadku umiarkowanych zmian czynności nerek (klirens kreatyniny 30-59 ml/min.). Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min.

Podawanie karboplatyny w iniekcji w standardowych dawkach niezbyt często prowadzi do zaburzeń czynności nerek pomimo braku nawodnienia dużą objętością płynów i (lub) wymuszonej diurezy przy podawaniu karboplatyny. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy występuje u 6% pacjentów, wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi występuje u 14% a kwasu moczowego u 5% pacjentów. Zmiany te mają zazwyczaj łagodny przebieg i są odwracalne u około połowy pacjentów. Klirens kreatyniny jest najczulszym wskaźnikiem prawidłowości czynności nerek u pacjentów przyjmujących karboplatinę. U dwudziestu siedmiu procent (27%) pacjentów z początkowym klirensem kreatyniny wynoszącym 60 ml/min lub większym następuje jego obniżenie podczas leczenia karboplatiną.

Badania diagnostyczne

Zmniejszenie stężenia sodu, potasu, wapnia i magnezu w surowicy występuje odpowiednio u 29%, 20%, 22% i 29% pacjentów. W szczególności zgłaszano przypadki wczesnej hiponatremii. Straty elektrolitów są niewielkie i zwykle przebiegają bez wystąpienia objawów klinicznych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U 5% pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi obserwowano zaburzenia czynności wątroby polegające na zwiększeniu stężenia całkowitej bilirubiny, u 15% tych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia SGOT a u 24% tych pacjentów zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej. Zmiany te mają zazwyczaj łagodny przebieg i są odwracalne u około połowy pacjentów.

W nielicznych grupach pacjentów otrzymujących bardzo duże dawki karboplatyny jak również poddawanych autotransplantacji szpiku kostnego występowało wyraźne zwiększenie wartości wyników testów czynnościowych wątroby.

Po podaniu dużych dawek karboplatyny wystąpiły przypadki ostrej, nagłej martwicy komórek wątroby.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano reakcje uczuleniowe na karboplatinę u mniej niż 2% pacjentów np. wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd.

W ciągu kilku minut od wstrzyknięcia produktu mogą wystąpić reakcje o charakterze anafilaksji, czasami śmiertelne: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niedociśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli.

Inne działania niepożądane

Po podaniu karboplatyny w terapii skojarzonej zgłaszano wtórne nowotwory o ostrym przebiegu.

Zgłoszono wystąpienie ostrej białaczki promielocytowej, która wystąpiła po 6 latach od stosowania karboplatyny w monoterapii i wcześniejszej radioterapii.

Czasami zgłaszano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, astenię, złe samopoczucie, jak również zmianę smaku.

W pojedynczych przypadkach wystąpił zespół hemolityczno-mocznicowy.

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, zator) jak również udarów mózgu.

Zgłaszano przypadki występowania nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zgłaszano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia (pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka, martwica w połączeniu z wynaczynieniem).

4.2.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.2.2 Paklitaksel

4.2.2.1 Charakterystyka paklitakselu

W Tab. 26 przedstawiono charakterystykę paklitakselu opracowaną na podstawie ChPL Paclitaxel-Ebewe®.

Tab. 26. Charakterystyka potencjalnego komparatora we wskazaniu I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium - paklitaksel.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod GTIN	Paclitaxel-Ebewe, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 6 mg paklitakselu: • 1 fiolka po 16,7 ml; • 1 fiolka po 25 ml; • 1 fiolka po 5 ml;
--	---

	• 1 fiolka po 50 ml. GTIN: 05909990018390, 05909990018406, 05909990018383, 05909990018420
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany) Kod ATC: L01CD01
Substancja czynna	paklitaksel (<i>Paclitaxelum</i>)
Dawkowanie	Przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H ₂ . Szczegółowe dawkowanie zostało omówione poniżej w rozdziale 4.2.2.3.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

4.2.2.2 Status rejestracyjny komparatora

W Tab. 27 przedstawiono status rejestracyjny produktu leczniczego, będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Tab. 27. Status rejestracyjny produktu leczniczego będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.01.2007
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• Rak jajnika: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatiną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii. • Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne. • Rak piersi: W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem. Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii antracykliną i cyklofosfamidem. • Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie. • W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie. • Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatiną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

	Mięsak Kaposi’ego w przebiegu AIDS: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi’ego w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak danych
Podmiot odpowiedzialny	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria

4.2.2.3 Dawkowanie

Przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H_2 , np.:

Tab. 28. Premedykacja stosowana przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe (ChPL Paclitaxel-Ebewe®).

Lek	Dawka	Czas podawania przed zastosowaniem Paclitaxel-Ebewe
Deksametazon	20 mg doustnie* lub dożylnie	Doustnie: około 12 i 6 godzin lub dożylnie: 30 do 60 minut
Difenhydramina**	50 mg dożylnie	30 do 60 minut
Cymetydyna lub ranitydyna	300 mg dożylnie lub 50 mg dożylnie	30 do 60 minut
* 8 do 20 mg u pacjentów z mięsakiem Kaposi’ego ** lub równoważny lek przeciwhistaminowy, np. chlorofeniramina		

Produkt Paclitaxel-Ebewe należy podawać przez zestaw do infuzji dożylnych, zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów $\leq 0,22 \mu m$.

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku jajnika

Chociaż inne schematy dawkowania są obecnie w trakcie badań, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. Zależnie od czasu trwania wlewu dożylnego zaleca się dwie dawki paklitakselu:

- dawka 175 mg/m^2 pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie

lub

- dawka 135 mg/m^2 pc. w 24-godzinnej infuzji dożylnej, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m^2 pc. z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii.

Chemioterapia drugiego rzutu w raku jajnika

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m^2 pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem trzytygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Chemioterapia adjuwantowa raka piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny co 3 tygodnie w czterech cyklach, po zakończeniu leczenia antracykliną i cyklofosfamidem.

Chemioterapia pierwszego rzutu w raku piersi

W leczeniu skojarzonym z dokсорubicyną (50 mg/m² pc.) paklitaksel należy podawać 24 godziny po podaniu dokсорubicyny. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m² pc. podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

W leczeniu skojarzonym z trastuzumabem zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc., podawana dożylnie przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między cyklami chemioterapii. Infuzję paklitakselu można rozpocząć następnego dnia po podaniu pierwszej dawki trastuzumabu lub bezpośrednio po podaniu kolejnej dawki trastuzumabu, jeśli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana.

Chemioterapia drugiego rzutu w raku piersi

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana przez 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m² pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Leczenie mięsaka Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 100 mg/m² pc. podawana w 3-godzinnej infuzji co 2 tygodnie.

Kolejne dawki paklitakselu należy podawać w zależności od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.

Paklitakselu nie należy ponownie podawać dopóki liczba neutrofilów nie wyniesie $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego), a liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego). Pacjenci z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ utrzymująca się przez tydzień lub dłużej) lub z ciężką neuropatią obwodową powinni w następnych cyklach leczenia otrzymywać dawkę paklitakselu zmniejszoną o 20% (o 25% u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

Pacjenci z niewydolnością wątroby: dostępne dane są niewystarczające, aby zalecić zmianę dawkowania u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć paklitaksellem.

Dzieci i młodzież

Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Poniższe omówienie odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w badaniach klinicznych u 812 pacjentów z guzami litymi.

Ponieważ populacja osób z mięśniakiem Kaposi'ego jest bardzo szczególna, na końcu tego punktu zamieszczono osobny rozdział przygotowany na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego u 107 pacjentów.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku. Ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tyko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała przez ≥ 7 dni. Małopłytkowość notowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek ($<50\,000/\text{mm}^3$) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale w ciężkiej postaci ($\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości jest zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowała częściej i miała cięższy przebieg po podaniu dawki 175 mg/m^2 pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego) niż po podaniu dawki 135 mg/m^2 pc. w 24-godzinnej infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitaksellem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksellem. Neuropatie uprzednio występujące na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitaksellem. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% był ciężki.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów ($<1\%$). Lżejsze reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cykli leczenia). Reakcje te, głównie nagłe zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitaksellem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielenie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienie skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały nawroty miejscowych reakcji skórnych po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu.

W niektórych przypadkach reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała w trakcie przedłużonej infuzji lub pojawiała się z opóźnieniem od tygodnia do 10 dni.

W poniższej tabeli (Tab. 29) wymieniono niezależnie od ich nasilenia, działania niepożądane związane z monoterapią paklitakselem podawanym w 3-godzinnej infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość wymienionych działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

- 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 ($< 1/10\,000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 29. Działania niepożądane zaobserwowane i zgłoszone przez pacjentów podczas leczenia paklitakselem (ChPL Paclitaxel-Ebewe®).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	Bardzo często: zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych), ze zgłoszonymi przypadkami zgonów Niezbyt często: wstrząs septyczny Rzadko*: zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie Rzadko*: gorączka neutropeniczna Bardzo rzadko*: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia układu immunologicznego:	Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka) Niezbyt często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze) Rzadko*: reakcje anafilaktyczne Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	Bardzo rzadko*: jadłowstręt Częstość nieznana: zespół rozpadu guza*
Zaburzenia psychiczne:	Bardzo rzadko*: splątanie
Zaburzenia układu nerwowego:	Bardzo często: neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)***.

	Rzadko*: neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn) Bardzo rzadko*: neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostaticzne), napady drgawkowe typu grand mal, drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja
Zaburzenia oka:	Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane Częstość nieznana: obrzęk płamki*, fotopsja*, męty ciała szkliste*
Zaburzenia ucha i błędnika:	Bardzo rzadko*: ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca:	Często: bradykardia. Niezbyt często: kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego Rzadko: niewydolność serca Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa
Zaburzenia naczyniowe:	Bardzo często: niedociśnienie tętnicze Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył Bardzo rzadko*: wstrząs Częstość nieznana: zapalenie żyły*; notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	Rzadko*: duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa Bardzo rzadko*: kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit:	Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przetyku, zaparcie, wodobrusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Bardzo często: łysienie** Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry Rzadko*: świąd, wysypka, rumień

	Bardzo rzadko*: zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp) Częstość nieznana: twardzina*, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	Bardzo często: ból stawów, ból mięśni Częstość nieznana: toczeń rumieniowaty układowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Często: reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry) Rzadko*: osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne:	Często: znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Niezbędnie często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
*działania niepożądane z doświadczeń pacjentów po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu; ** Łysienie. Łysienie o nagłym początku notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów ($\geq 50\%$); *** Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitaksellem.	

U pacjentek z rakiem piersi, otrzymujących paklitaksel jako leczenie adjuwantowe po podaniu antracykliny z cyklofosfamidem, częściej niż u pacjentek leczonych tylko antracykliną z cyklofosfamidem występowała neurotoksyczność, reakcje nadwrażliwości, bóle stawów i (lub) mięśni, niedokrwistość, zakażenie, gorączka, nudności i (lub) wymioty oraz biegunka. Jednak częstość tych działań była podobna, jak w przypadku podawania paklitakselu w monoterapii, jak wyżej.

Leczenie skojarzone

Poniższe omówienie odnosi się do dwóch dużych badań klinicznych dotyczących chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika (paklitaksel+cisplatyna: ponad 1 050 pacjentek); dwóch badań III fazy, w których stosowano leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami: w jednym badaniu oceniano leczenie skojarzone z doksorubicyną (paklitaksel+doksorubicyna: 267 pacjentek), a w drugim z trastuzumabem (zaplanowana analiza podgrupy paklitaksel+trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy u pacjentów w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca (paklitaksel+cisplatyna: ponad 360 pacjentów).

Gdy w ramach chemioterapii pierwszego rzutu paklitaksel podawany był pacjentkom z rakiem jajnika w 3-godzinnej infuzji poprzedzającej podanie cisplatyny, działania neurotoksyczne, bóle stawów i (lub) mięśni oraz reakcje nadwrażliwości występowały częściej i miały cięższy przebieg niż u pacjentek leczonych cyklofosfamidem, a następnie cisplatyną. Okazało się, że zahamowanie czynności szpiku występowało rzadziej i miało łżejszy przebieg po podaniu paklitakselu w 3-godzinnej infuzji poprzedzającej podanie cisplatyny niż po podaniu cyklofosfamidu, a następnie cisplatyny.

W przypadku chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami objawy takie, jak neutropenia, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, bóle stawów i (lub) bóle mięśniowe, osłabienie, gorączka i biegunka występowały częściej i miały cięższy przebieg, jeśli paklitaksel ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) podawany był w 3-godzinnej infuzji 24 godziny po podaniu doksorubicyny ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w porównaniu ze standardowym leczeniem w schemacie FAC (5-FU $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, doksorubicyna $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, cyklofosfamid $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). Wydaje się, że nudności i wymioty występują rzadziej i są łagodniejsze po zastosowaniu leczenia skojarzonego paklitaksellem ($220 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) z doksorubicyną ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) w porównaniu ze standardowym schematem FAC. Podanie kortykosteroidów mogło przyczynić się do zmniejszenia częstości oraz nasilenia nudności i wymiotów u pacjentek otrzymujących paklitaksel z doksorubicyną.

W przypadku, gdy paklitaksel podawany był w 3-godzinnej infuzji w skojarzeniu z trastuzumabem w leczeniu pierwszego rzutu w raku piersi z przerzutami, następujące działania niepożądane (niezależnie od ich związku z paklitaksellem lub trastuzumabem) zgłaszano częściej niż po podaniu paklitakselu w monoterapii: niewydolność serca (8% wobec 1%), zakażenie (46% wobec 27%), dreszcze (42% wobec 4%), gorączka (47% wobec 23%), kaszel (42% wobec 22%), wysypka (39% wobec 18%), bóle stawów (37% wobec 21%), tachykardia (12% wobec 4%), biegunka (45% wobec 30%), wzmożone napięcie (11% wobec 3%), krwawienie z nosa (18% wobec 4%), trądzik (11% wobec 3%), opryszczka (12% wobec 3%), przypadkowe urazy (13% wobec 3%), bezsenność (25% wobec 13%), zapalenie błony śluzowej nosa (22% wobec 5%), zapalenie zatok (21% wobec 7%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (7% wobec 1%). Niektóre z tych różnic mogą wynikać ze zwiększonej liczby oraz czasu trwania cykli leczenia skojarzonego paklitaksellem z trastuzumabem w porównaniu z czasem trwania monoterapii paklitaksellem. Ciężkie zdarzenia zgłaszano z podobną częstością podczas skojarzonego podawania paklitakselu z trastuzumabem i podczas podawania paklitakselu w monoterapii.

U 15% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami otrzymujących doksorubicynę w skojarzeniu z paklitaksellem opisywano zaburzenia kurczliwości serca ($\geq 20\%$ zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory) w porównaniu z 10% pacjentek leczonych według standardowego schematu FAC. Zastoinowa niewydolność serca występowała u $<1\%$ pacjentek w obu ramionach: paklitakselu z doksorubicyną i standardowego schematu FAC. Podawanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem pacjentkom leczonym wcześniej antracyklinami powodowało zwiększenie częstości i stopnia nasilenia zaburzeń czynności serca w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi paklitaksel w monoterapii (klasa I/II wg NYHA 10% wobec 0%; klasa III/IV wg NYHA 2% wobec 1%) i rzadko prowadziło do zgonu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego trastuzumabu). We wszystkich przypadkach, oprócz rzadkich przypadków zgonu, pacjentki odpowiadały na właściwe leczenie.

Popromienne zapalenie płuc opisywano u pacjentów otrzymujących paklitaksel w skojarzeniu z napromienianiem.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS

Na podstawie badania klinicznego z udziałem 107 pacjentów stwierdzono, że częstość i nasilenie działań niepożądanych (poza dotyczącymi układu krwiotwórczego i wątroby, patrz niżej) u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego i u pacjentów otrzymujących paklitaksel w monoterapii innych guzów łitych były zazwyczaj podobne.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego było głównym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę produktu. Najważniejszym hematologicznym działaniem toksycznym jest neutropenia. Ciężka neutropenia (<500 komórek/ mm^3) wystąpiła u 20% pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia. W trakcie całego okresu leczenia ciężką neutropenię obserwowano u 39% pacjentów. Neutropenia trwała przez >7 dni u 41% pacjentów, a przez 30 do 35 dni u 8% pacjentów. U wszystkich obserwowanych pacjentów ustąpiła w ciągu 35 dni. Neutropenia o 4. stopniu nasilenia, trwająca co najmniej 7 dni, występowała u 22% pacjentów.

Gorączkę neutropeniczną związaną z podaniem paklitakselu zgłaszano u 14% pacjentów i w 1,3% cykli leczenia. Podczas podawania paklitakselu wystąpiły 3 zakończone zgonem przypadki posocznicy (2,8%), związanej ze stosowaniem produktu leczniczego.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów, a ciężkiego stopnia ($<50\,000$ komórek/ mm^3) u 9%. Tylko u 14% pacjentów liczba płytek zmniejszyła się do wartości poniżej 75 000 komórek/ mm^3 co najmniej raz w trakcie leczenia. Epizody krwawień związane z podawaniem paklitakselu zgłaszano u mniej niż 3% pacjentów i były one miejscowe.

Niedokrwistość ($\text{Hb} <11$ g/dl) obserwowano u 61% pacjentów, a ciężką niedokrwistość ($\text{Hb} <8$ g/dl) u 10% chorych. Przetoczenie erytrocytów było konieczne u 21% pacjentów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Wśród pacjentów ($>50\%$ leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby, u 28% stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i u 44% zwiększenie aktywności AspAT. Zwiększenie wartości każdego z tych parametrów było poważne w 1% przypadków.

4.2.2.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W dniu 21 października 2024 r., Komisja Europejska wydała pozytywną decyzję o dopuszczeniu do obrotu pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia układowego. Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego NRG-GY018. W badaniu oceniano Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, wśród pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium w stadium III, IVA lub IVB. Schemat chemioterapii polegał na podawaniu karboplatyny i paklitakselu. Dodatkowo pacjentki podzielono na dwie kohorty w zależności od tego, czy cierpiały na chorobę z niedoborem naprawy błędnie sparowanych zasad (*mismatch repair deficient*, dMMR), czy też naprawa błędnie sparowanych zasad była prawidłowa (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń i działań niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 30) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 30. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka trzonu macicy w III-IV stadium zaawansowania (wg FIGO 2009) u pacjentek, które kwalifikują do leczenia systemowego.

Wnioskowane jest objęcie refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych pacjentek, które kwalifikują się do leczenia systemowego. Należy podkreślić, że byłaby to pierwsza refundowana terapia anty-PD-1, która stosowana jako terapia dodana do aktualnego standardu leczenia istotnie wpływa na poprawę efektów zdrowotnych we wnioskowanej grupie pacjentów, niezależnie od statusu MMR.

Preparat Keytruda® (pembrolizumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią karboplatyna i paklitakselem (6 cykli), a następnie w monoterapii
Komparator (C)	Chemioterapia (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DOR). Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania kliniczne bez randomizacji, • badania wtórne.

8 Aneks

8.1 Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO 1988 i FIGO 2009

W tabeli poniżej (Tab. 32) przedstawiono porównanie klasyfikacji stopnia zaawansowania raka trzonu macicy według FIGO z 1988 roku i FIGO z 2009 roku.

Tab. 32. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO 1988 i FIGO 2009 (PTOK 2013).

FIGO 1988		FIGO 2009	
Stopień	Charakterystyka	Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy	I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Zmiana obejmuje jedynie błonę śluzową	IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki		
IC	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki	IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka szyjkę macicy, ale nie wychodzi poza macicę	II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
IIA	Naciekanie ograniczone do gruczołów szyjki macicy		
IIB	Naciekanie podścieliska szyjki macicy		
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie	III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki, i/lub w badaniu cytologicznym popłuczyn z jamy otrzewnej stwierdza się komórki raka	IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz	IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych	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	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy, i/lub odległe przerzuty	IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy, i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy	IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych	IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

8.2 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT

Tab. 33. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Finansowanie w ramach program lekowego			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 r. Rekomendacja nr 39/2024 z dnia 25 kwietnia 2024 r. Prezesa AOTMiT	Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Uzasadnienie stanowiska: W publikacji Schandendorf 2024 przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (≤ 4 mm, >4 mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Różnic IS na korzyść pembrolizumabu dla DMFS nie wykazano dla następujących subpopulacji z tej publikacji: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, guz o grubości ≤ 4 mm, bez owrzodzenia, indeks mitozy <5, bez limfocytów naciekających guz. Wnioskowana technologia oparta jest o jedno badanie - KEYNOTE-716, które nie dysponuje jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego. Dodatkowo brakuje publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” na zaproponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji: Leczenie dostępne w programie lekowym B.59 przeznaczone jest do leczenia pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania. Dla pacjentów w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV dostępne opcje terapeutyczne obejmują niwolumab; pembrolizumab; niwolumab w skojarzeniach z ipilimumabem oraz relatlimabem; wemurafenib z kobimetynibem; dabrafenib z trametynibem; enkorafenib z binimetynibem. Pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III bez przerzutów odległych mogą skorzystać z leczenia uzupełniającego niwolumabem; pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem, a w populacji z przerzutami - z leczenia uzupełniającego niwolumabem. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (pembrolizumab) opiera się wyłącznie na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo (rozumianym jako podawanie soli fizjologicznej, bez żadnego aktywnego leczenia; PLC) w trwającym badaniu KEYNOTE-716. Wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa w czasie dla przeżycia wolnego od nawrotu (HR 0,62) i wykrycia przerzutów odległych (HR 0,59). Analiza podgrup sugeruje korzystniejsze wyniki w populacji pacjentów z typem guzkowym czerniaka, ze stwierdzonym owrzodzeniem guza oraz obecnym naciekiem limfocytowym. W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			nadnerczy (OR 28); zapalenia przysadki (OR 26); nadczynności tarczycy (OR 19).
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 r. Rekomendacja nr 12/2024 z dnia 7 lutego 2024 r. Prezesa AOTMiT	Rak szyjki macicy (ICD-10: C53)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową (SoC), w porównaniu do terapii standardowej, oceniono na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826. Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc., w porównaniu do 16,5 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. w porównaniu do 8,2 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC. Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej. Wykazano przewagę PEMBR + SoC nad SoC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, niezależnie od stosowania bewacyzumabu.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” na zaproponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki badania KEYNOTE-826 wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Stosowanie PEM + SoC vs SoC w 39 miesięcznym okresie obserwacji wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy; 28,6 msc. PEM+SoC vs 16,5 msc. SoC; niższe ryzyko zgonu o 40%), a także przeżycia wolnego od progresji (I rzędowy punkt końcowy; 10,5 msc. PEM+SoC vs 8,2 msc. SoC). W krótszym okresie obserwacji 17,2 msc. dla PEM+SoC została osiągnięta mediana PFS (PEM+SoC 10,4 mies. vs. SoC 8,2 mies.). Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2023 z dnia 20 lutego 2023 r. Rekomendacja nr 20/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. Prezesa AOTMiT	Rak nerki (ICD-10: C64)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie Stanowiska: W badaniu KEYNOTE 564 wykazano istotnie statystycznie dłuższe DFS w grupie stosującej PEM względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej w 24. miesięcznym i w 30. miesięcznym okresie obserwacji. Wskazano również na stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C64)” na zaproponowanych warunkach. Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także mając na uwadze fakt, iż populacja z jasnokomórkowym RCC po nefrektomii (całkowitej lub częściowej) stanowią niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (dotychczasowym postępowaniem jest obserwacja), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją w sytuacji spełnienia określonych warunków. Uzasadnienie rekomendacji: Podsumowując, w badaniu KEYNOTE-564 wykazano istotnie statystyczną przewagę PEM vs PLC dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeżycie wolne od choroby. Na niepewność wnioskowania wpływa fakt, że do analizy włączono tylko jedno badanie oceny skuteczności PEM we wnioskowanym wskazaniu oraz, niedojrzałość wyników tego badania, które nie zostało jeszcze zakończone. Ograniczeniem analizy jest także brak badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej jest związana w szczególności z długoterminową ekstrapolacją wyników dotyczących DFS i OS, a także brakiem danych klinicznych potwierdzających długoterminowe zachowanie efektu terapeutycznego PEM stosowanego w ramach rocznej terapii adjuwantowej u pacjentów z rakiem nerki. Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii. Ponadto warto zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy analizy (2 lata), wydaje się okresem zbyt krótkim do ustalenia równowagi rynkowej w ocenianym przypadku.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r.	Rak piersi (ICD-10: C50)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Rekomendacja nr 11/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT		przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Wyniki randomizowanego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie płatnika publicznego oraz niepewności oszacowań co do wielkości leczonej populacji.	Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii. Uzasadnienie rekomendacji: Dowody z badań klinicznych wskazują zatem, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym (neoadiuwant), a następnie kontynuowanie stosowania samego pembrolizumabu po operacji (adjuwant) zwiększa szanse na zmniejszenie rozwoju nowotworu i wydłużenie czasu do nawrotu choroby. Natomiast nie ma dowodów, że stosowanie PEM wpływa na przeżycie całkowite. Prognozowanie opłacalności ocenianej technologii jest wysoce niepewne, również w kontekście braku różnic IS w punkcie końcowym: przeżycie całkowite.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Rekomendacja nr 10/2023 z dnia 16 stycznia 2023 r. Prezesa AOTMiT	Rak piersi (ICD-10: C50)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” - leczenie w skojarzeniu z chemioterapią miejscowo nawrotowego trójujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Wyniki randomizowanego podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania klinicznego dotyczącego ocenianej technologii wskazują na wysokie prawdopodobieństwo odniesienia istotnych korzyści przez pacjentki, a biorąc pod uwagę skalę problemu zdrowotnego jakim jest rak piersi zasadnym jest refundacja technologii, która może zredukować niekorzystne następstwa zdrowotne i społeczne tej choroby. Wnioskowanie o pogłębienie RSS wynika ze względu na znaczne obciążenie	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. Uzasadnienie rekomendacji: W badaniu KEYNOTE-355 wykazano przewagę PEM+CHT vs PLC+CHT dla pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji oraz drugorzędowego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie. Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w zakresie czasu trwania odpowiedzi. Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z przyjętego przez wnioskodawcę założenia w zakresie krzywych modelowania funkcji przeżycia (OS, PFS), które wpływają na wykazanie dodatkowych, nieuzasadnionych korzyści w ramieniu PEM - analogiczne zastrzeżenie zgłosił NICE 2022.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		płatnika publicznego oraz konieczność osiągnięcia efektywności kosztowej	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Rekomendacja nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 r. Prezesa AOTMiT	Rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1143.0 Pembrolizumab i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej rekomendacji Rady jest wyższa skuteczność pembrolizumabu, w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”, pod określonym warunkiem, celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika. Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie pembrolizumabu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji choroby pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu do stosowania terapii standardowej. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 32,4 miesiąca wykazano znamienne przewagę PEM względem SoC w zakresie PFS. Ponadto odnotowano różnice istotne klinicznie w zakresie wpływu na jakość życia.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2022 z dnia 25 kwietnia 2022 r. Rekomendacja nr 38/2022 z dnia 29 kwietnia 2022 r. Prezesa AOTMiT	Rak przetyku (ICD-10: C15)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, na warunkach zaproponowanych przez Wnioskodawcę. Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Uzasadnienie stanowiska: Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany i zarejestrowany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z eks-	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”, pod określonym warunkiem. Uzasadnienie rekomendacji: Dodanie pembrolizumabu (PEM) do chemioterapii (cisplatyna + 5-FU) istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite (OS) pacjentów z rakiem przetyku w porównaniu do stosowania samej chemioterapii (CHT). Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 22,6 miesiąca wykazano przewagę PEM względem PLC w zakresie OS. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne amerykańskie (NCCN 2.2022) jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem przetyku i PD-L1 CPS ≥ 10.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		presją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przy proponowanej obecnie cenie jest zbyt wysoki i niepewny. Ze względu na interes publiczny, zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, określenie czasu leczenia pacjenta oraz kryteria wyłączenia pacjenta nie mogą być utajnione i tym samym nie mogą podlegać wyłączeniu.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Rekomendacja nr 77/2021 z dnia 21 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością refundacji pembrolizumabu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna oraz zapewnienie pacjentom dostępu do dodatkowej opcji terapeutycznej. Rada zwraca uwagę na to, że proponowana nazwa programu lekowego leczenia pembrolizumabem jest tożsama z nazwą programu lekowego B.52. - „Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi”.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na uzależnieniu wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobem medycznym i ustaleniu maksymalnego poziomu budżetu, powyżej którego koszty refundacji omawianego produktu pokrywałby wnioskodawca. Uzasadnienie rekomendacji: wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia całkowitego zarówno dla monoterapii pembrolizumabem, jak i terapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią względem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Odsetek 2 letnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy dla omawianych interwencji. Ponadto, pod względem odsetka całkowitych odpowiedzi, odnotowano istotnie statystycznie więcej całkowitych odpowiedzi w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2020 z dnia 28 września 2020 r.	Rak nerki (ICD-10: C64)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumab, w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Keytruda, pembrolizumab w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pod określonym warunkiem.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Rekomendacja nr 69/2020 z dnia 30 września 2020 r. Prezesa AOTMiT		Uzasadnienie stanowiska: W badaniu III fazy KEYNOTE-426, w RCC jasnokomórkowym, wykazano wydłużanie przeżycia całkowitego o ok 10 miesięcy, PFS o 4 miesiące oraz większą o 23,6% obiektywną odpowiedź po PEM+AXI vs SUN. Brak znamiennej różnicy w OS i PFS w grupie o dobrym rokowaniu wskazuje na możliwość leczenia tej populacji SUN, czyli w ramach istniejącego w Polsce programu. Przemawiają za tym także lepsze OS i PFS po SUN vs nivolumab/ipilimumab. Rekomendacje 4 prestiżowych towarzystw naukowych z 2020 przemawiają za refundacją pembrolizumabu w leczeniu RCC. Popiera je także Konsultant Krajowy.	Uzasadnienie rekomendacji: Zgodnie z wynikami analizy, dla PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. 12-mies. OS było wyższe u chorych leczonych PEM+AXI (87,3%) względem leczonych SUN (71,3%) w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu oraz zbliżone w populacji ogólnej. Wykazano także, że terapia PEM+AXI jest znamienne statystycznie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby. W porównaniu pośrednim PEM+AXI względem PAZ wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS w populacji ogólnej. Raportowano także istotnie statystycznie większą skuteczność skojarzenia PEM+AXI w stosunku do PAZ w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie.
Stanowisko RP nr 7/2020 z dnia 27 stycznia 2020 roku Rekomendacja Prezesa AOT-MiT nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku	Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 1-49% i < 1%. Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji z ekspresją PD-L1 ≥ 50%. Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego -	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1<1% i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania odpowiedniego instrumentu dzielenia ryzyka zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50%.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		wprowadzenie zapisu umożliwiającego wcześniejsze zakończenie udziału w programie w przypadku stabilizacji choroby nowotworowej. Dalszą część zażółcono. Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda® (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią w subpopulacjach pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 poniżej 1% oraz w przedziale 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak jest dowodów na efektywniejsze działanie leczenia skojarzonego w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Analiza ekonomiczna wykazała, że (zażółcono), stosowanie pembrolizumabu (zażółcono) w grupie chorych z PD-L1 1-49%. W związku z tym faktem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Z uwagi na profil bezpieczeństwa proponowanego leczenia, wskazane jest ograniczenie możliwości stosowania ocenianej technologii w ośrodkach posiadających doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii. Rada stoi na stanowisku, iż leczenie chorób nowotworowych przy pomocy kosztownych terapii, w szczególności immunoterapii, winno podlegać okresowej ocenie pod względem efektywności klinicznej i ekonomicznej. Każdy program lekowy powinien mieć swojego koordynatora, odpowiedzialnego za okresowe naukowe podsumowanie wyników i ich publikacje.	Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $<1\%$ i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 $<1\%$ i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1 $\geq 50\%$ mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii. W przypadku pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $<1\%$ i PD-L1 1-49% analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skutecznie zredukowałby ryzyko finansowe płatnika. Natomiast mając na uwadze fakt, że pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r. Rekomendacja nr 66/2019 z dnia 7	Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, z uwagi na istotne zastrzeżenia odnośnie proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska:	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
sierpnia 2019 r. Prezesa AOTMiT		Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca i brak jest wyników przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez przerzutów odległych. W tej sytuacji opieranie skuteczności leczenia na surogacie obarczone jest dużym ryzykiem popełnienia błędu. Wobec tej niepewności koszty terapii powinny być niskie. Dodatkowymi ograniczeniami są niespójności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania KEYNOTE-054, a tymi ujętymi we wnioskowanym programie.	Uzasadnienie rekomendacji: Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEM w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 44% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Dodatkowo odnotowano niższe ryzyko wystąpienia: nawrotu miejscowego/regionalnego, przerzutów odległych, nawrotów miejscowych/regionalnych i przerzutów odległych (diagnoza obu w przeciągu 30 dni). We wszystkich odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych zwracano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFS), w porównaniu z placebo (obserwacją) oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa.
Stanowisko RP nr 76/2019 z dnia 26 sierpnia 2019 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku	Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w subpopulacjach pacjentów leczonych we wnioskowanym programie lekowym z ekspresją PD-L1 w zakresach: $\geq 50\%$, 1-49% oraz $< 1\%$, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej „1143.0 - pembrolizumab” i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego oraz: - ograniczenie refundacji wyłącznie do przypadków braku progresji choroby; - wprowadzenie refundacji na czas określony (2 lat) z możliwością przedłużenia, pod warunkiem potwierdzenia pozytywnego efektu klinicznego programu w przeprowadzonej analizie zgromadzonych danych; - wprowadzenie (zażółcenie). Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Keytruda® (pembrolizumab) w połączeniu z chemioterapią u pacjentów, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 w 1-49%. W tej grupie chorych wykazano istotne statystycznie wydłużenie: przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Dodatkowo, przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pniedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $<1\%$ i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pniedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacjach pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $<1\%$ i PD-L1 1-49%. Za niezasadne zaś uważa objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu w subpopulacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji pacjentów względem obecności ekspresji PD-L1. Pacjenci z subpopulacji z PD-L1 $<1\%$ i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (PP, pemetreksed+platyna), natomiast pacjenci PD-L1

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		jest (zażółcone). W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Keytruda® (pembrolizumab) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku. Należy podkreślić konieczność stałego monitorowania zakresu stosowania produktu leczniczego Keytruda®, co pozwoli osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ograniczyć możliwość jego nadużywania. Dodatkowo, z uwagi na znaczną toksyczność proponowanego leczenia, konieczne jest wprowadzenie dodatkowego zalecenia ograniczenia możliwości jego stosowania jedynie do ośrodków, które zapewniają kompleksowość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów onkologicznych i mają doświadczenie w zakresie prowadzenia immunoterapii.	≥50% mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii. Mając na uwadze fakt, że pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥50% mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 r. Rekomendacja nr 60/2019 z dnia 30 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT	Rak urotelialny (ICD-10: C65, C66, C67, C68)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie stanowiska: Badanie Keynote-045 wykazało skuteczność leku w omawianym wskazaniu, przy akceptowalnym poziomie tolerancji. Także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1, m.in. pembrolizumabu, w przypadku progresji raka urotelialnego po uprzednim leczeniu związkami platyny. Rada proponuje ograniczenie programu do najwyżej 2 lat i włączanie do niego tylko pacjentów ze stanem funkcjonalnym 0-1 wg. ECOG, z powodu braku dowodów na skuteczność leku u pacjentów ze stanem funkcjonalnym ≥2 (należało do niej tylko 1-2% populacji objętej badaniem Keynote-045). Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w Grecji i Bułgarii.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu). Należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia.
Stanowisko RP nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku	Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10:	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 roku		C34)'' Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda® przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia. Uzasadnienie stanowiska: W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zaleca się do stosowania: pemetreksed w raku nieplaskonabłonkowym, docetaksel lub chemioterapię opartą na platynie. Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie (z 2017 i 2016 r.) zalecają dodatkowo stosowanie nowych leków, takich jak: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab (nowotwór z ekspresją PD-L1) (ESMO 2016 i 2017, NCCN 2017, ASCO 2017). W analizach wnioskodawcy, jako komparatory, uwzględniono docetaksel oraz pemetreksed, ponieważ niwolumab i atezolizumab nie są w Polsce finansowane. W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy lekiem Keytruda®, a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównania bezpośredniego (badanie KEYNOTE-010), jak i w ramach porównania pośredniego pembrolizumab vs pemetreksed. W porównaniu bezpośrednim oraz pośrednim wykazano, że terapia pembrolizumabem związana jest z wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji w porównaniu z terapią docetaksellem i pemetreksedem. Przedstawione dane dotyczące jakości życia wskazały, że wśród chorych zaobserwowano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad docetaksellem w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia pacjentów.	Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanym wskazaniu. Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku, które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda® (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu. Wyniki wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetaksellem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetreksedem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie stosującej pembrolizumab była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy docetakselu i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla medianu okresu obserwacji 13,1 miesiąca). Natomiast przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 miesiąca w grupie pembrolizumabu i 4,1 miesiąca w grupie docetakselu dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,1 miesiąca. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka.
Stanowisko RP nr 61/2017 i 62/2017 z	Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab),	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), w ramach pro-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
dnia 19 czerwca 2017 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 roku		w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: W populacji pacjentów, z randomizowanego badania klinicznego Keynote-024, z potwierdzonym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania oraz obecnością ekspresji PD-L1 w co najmniej 50% komórek nowotworowych stosowania pembrolizumabu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 40% w porównaniu ze standardową chemioterapią. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii powodowało także istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu z chemioterapią o 50%, mediana czas wolnego od przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca dla pembrolizumabu oraz 6,0 miesięcy dla standardowej chemioterapii. Tolerancja leczenia była zadowalająca. Stosowanie pembrolizumabu w porównaniu do chemioterapii wykazało istotną statystycznie poprawę jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego w rolach życiowych, funkcjonowania społecznego. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania pembrolizumabu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV z ekspresją PD-L1 w pierwszej linii leczenia (ale także bez precyzowania linii leczenia).	gramu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Uzasadnienie rekomendacji: Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u pacjentów stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że na analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Analiza ekonomiczna, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.
Stanowisko RP nr 2/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku	Niedrobnokomórkowy rak płuc (ICD-10 C34)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Uzasadnienie stanowiska: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego nie drobnokomórkowego raka	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”. Uzasadnienie rekomendacji: Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia, z kolei efektywność w porównaniu z pemetrexedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia,

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		pluca u osób dorosłych z ekspresją PDL1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii, była przedmiotem wielośrodowego, randomizowanego badania Keynote 010. W badaniu tym pembrolizumab porównano z chemioterapią docetaxelem, mediana przeżycia 14,9 mies. vs 8,2 mies interpretując te wyniki, należy mieć na uwadze, że przedziały ufności dla median w obu przypadkach dla porównania bezpośredniego przeżyć całkowitych i przeżyć bez progresji zachodzą w tym badaniu na siebie. Pomimo selekcji w oparciu o ekspresję PD-L1, część chorych nie odnosi zysku w zakresie przeżyć ze stosowania pembrolizumabu.	w której nie kwalifikowano pacjentów względem ekspresji PD-L1. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetakselem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetrexedem pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Ponadto utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetrexedem nie oceniono jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się bycniwłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja proponowanego mechanizmu.
Stanowisko RP nr 3/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku	Czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Jednocześnie rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43) w ramach jednego programu lekowego, obejmującego wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych I wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Cena leku powinna być obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową, a instrument dzielenia ryzyka powinien być oparty o efekty leczenia.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43). Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w ramach jednego programu lekowego, który obejmował będzie wszystkie obecnie finansowane terapie zaawansowanego czerniaka, w ramach nowej grupy limitowej dla inhibitorów PD-1 z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Uzasadnienie rekomendacji: Porównanie pośrednie odnoszące się do I linii leczenia, wykazało skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z dakrabazyną oraz wemurafenibem dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Natomiast zgodnie z randomizowanym badaniem klinicznym porównującym pembrolizumab z ipilimumabem w podgrupach pacjentów dla II

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		Uzasadnienie stanowiska: Brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego programu lekowego. Dostępne wyniki umiarkowanej jakości, nielicznych badań, o ograniczonym czasie obserwacji, nie są w pełni przekonujące. Ich rezultaty wskazują jednak na korzyści ze stosowania pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, w postaci prawdopodobnego wydłużenia przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany przeżycia) i przeżycia bez progresji choroby u części chorych, choć wyniki porównawczych analiz skuteczności obarczone są wysoką niepewnością i w dużej części mają charakter pośredni. Brak jest bezpośrednich porównań dwóch dostępnych przeciwciał anty-PD-1. Stosowanie leku we wnioskowanej grupie chorych jest rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe.	linii leczenia nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych. Analiza ekonomiczna, w sytuacji uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, wykazuje na kosztową efektywność wnioskowanej terapii względem większości przyjętych komparatorów. Jednakże analiza kliniczna, na której ją oparto, posiada wiele ograniczeń, które przekładają się również na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej. Dodatkowo wnioskodawca wykazał efektywność kosztową względem terapii, które były nieefektywne kosztowo, natomiast względem tańszej terapii (dakarbazyn) próg opłacalności został przekroczony, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. W związku z powyższym, mając na uwadze korzyści kliniczne jakie mogą zostać osiągnięte stosując pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje jej finansowanie. Jednakże biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz niepewność oszacowań w analizie klinicznej, uważa za zasadne aby cena wnioskowanego leku została obniżona do poziomu zapewniającego efektywność kosztową dla każdego z porównań. Dodatkowo, w związku z licznymi ograniczeniami analizy klinicznej, w celu zabezpieczenia budżetu płatnika publicznego, należałoby zapewnić instrument dzielenia ryzyka oparty o uzyskane efekty zdrowotne.
Finansowanie w ramach RDTL			
Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r. Opinia nr 8/2021 z dnia 18 stycznia 2021 r. AOTMiT	Mięsak wątroby (ICD-10: C49) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 25 mg/ml, w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina), we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD-10: C49). Uzasadnienie opinii: Brak badań oceniających wnioskowaną terapię w tym wskazaniu. Odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Nathenson 2020, opisujący wyniki badania II fazy. Dodatkowo, w abstrakcie Nathenson 2020 opisano jedynie wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentów z mięśniakiem mięśni gładkich. Ze względu na brak danych, nie jest możliwe oszacowanie	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z lekiem Halaven (erybulina) we wskazaniu: mięsak wątroby (ICD10: C49) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących stosowania skojarzenia ocenianych technologii medycznych w analizowanej populacji chorych (tj. ze złośliwym odosobnionym guzem włóknistym). W badaniu (w populacji innej niż analizowana) uzyskano prawdopodobieństwo PFS na poziomie 42% oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR): 5%. Należy jednak zauważyć, iż warunkiem skuteczności terapii było

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, a tym samym wpływu na budżet płatnika.	prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS równego 60% po 12 tyg. terapii, który nie został spełniony. Ponadto analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktów leczniczych Halaven i Keytruda, tym samym relacja korzyści do ryzyka zastosowania takiego leczenia nie jest znana. Jednocześnie w treści zlecenia wskazano, że terapia ma charakter eksperymentu medycznego wymagającego zgody Komisji Bioetycznej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2020 z dnia 23 listopada 2020 r. Opinia nr 159/2020 z dnia 27 listopada 2020 r. AOTMiT	Rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Uzasadnienie opinii: Wyniki systematycznych przeglądów piśmiennictwa, dotyczących leczenia biologicznego raka urotelialnego, wskazują na skuteczność pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, rocznego przeżycia całkowitego oraz rocznego przeżycia wolnego od progresji. Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak miedniczki nerkowej (ICD-10 C65) - stan po chemioterapii pochodnymi platyny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność ocenianych przeciwciał monoklonalnych w analizowanym wskazaniu. W odniesieniu do skuteczności praktycznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy inhibitorami PD-1/L1 w zakresie mediany czasu do rozpoczęcia 3. linii leczenia lub zgonu, mediany OS oraz mediany PFS. W opinii wzięto pod uwagę również fakt, że w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2020, EAU 2020) zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako terapię preferowaną u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny tj. w II. linii leczenia urotelialnego raka nerki.
Opinia Rady Przejrzystości nr 312/2020 z dnia 16 listopada r. Opinia nr 154/2020 z dnia 20 listopada 2020 r. AOTMiT	Chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83). Uzasadnienie opinii: Jedynie dostępne badanie to Chong 2018 (od 2 lat jedynie w formie abstraktu). Spośród 12 chorych odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% osób. Brakuje informacji o wpływie terapii na przeżycie całkowite, jak również na jakość życia. Relacja korzyści	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy włączono postery konferencyjne Chong 2017 i Chong 2018 opisujące wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została dotąd oceniona przez EMA. Na tym etapie leczenia nie ma dostępnego w Polsce komparatora.	pembrolizumabu u pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, który uległ progresji po terapii z zastosowaniem terapii CAR-T. Badanie to przeprowadzono na niewielkiej populacji, gdzie u 11 z 12 włączonych pacjentów istniała możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Progresję pomimo podania pembrolizumabu zaobserwowano u 7 (64%) pacjentów. Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazywało na możliwość stosowania pembrolizumabu u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL.
Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 r. Opinia nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. AOTMiT	Rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby. Uzasadnienie opinii: Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabu. Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Oceniany przypadek nie dotyczy występowania wyłącznie nowotworu odbytnicy, lecz jego współwystępowania z innym nowotworem, a choroba jest już w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia. Odnaleziono jedynie niezakończone, nierandomizowane badania II fazy, które wskazują na niewielką skuteczność terapii w przypadku występowania pojedynczych nowotworów.
Opinia Rady Przejrzystości nr 279/2020 z dnia 19 października 2020 r. Opinia nr 136/2020 z dnia 19 października 2020 r. AOTMiT	Rak trzustki (ICD-10: C25.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka, 25 mg/ml, we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9). Uzasadnienie opinii: Skuteczność pembrolizumabu w szerokiej grupie nowotworów, w tym z rakiem trzustki, oceniano w badaniach KEYNOTE-028	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10 C25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1 i niestabilnością mikrosatelitarną. Uzasadnienie opinii:

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		oraz KEYNOTE-158. W pierwszym z nich, grupa z gruczolakorakiem wynosiła 24%, a w drugim 22%. Ich przeżycie całkowite wynosiło odpowiednio 3,9 i 4 ms. Tylko jeden pacjent w obydwu badaniach osiągnął całkowitą remisję. Potencjalnie duże korzyści zdrowotne, a małe ryzyko. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla wnioskowanej technologii lekowej.	W badaniu KEYNOTE-028 opisano 471 pacjentów, w tym 24 z gruczolakorakiem trzustki (PDL 1+). W tej podgrupie uzyskano medianę PFS na poziomie 1,7 miesiąca oraz medianę OS na poziomie 3,9 miesiąca. Spośród chorych z gruczolakorakiem trzustki nie uzyskano ORR (wskaźnik obiektywnych odpowiedzi), choroba stabilna została stwierdzona u 6 pacjentów, natomiast u 14 doszło do progresji. Z kolei w badaniu KEYNOTE-158 w podgrupie chorych z rakiem trzustki (MSI-H/dMMR) tj. 22 z 233 pacjentów, uzyskano ORR na poziomie 18,2%, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 miesiąca, mediana PFS: 2,1 miesiąca, a mediana OS: 4 miesiące. W grupie chorych z rakiem trzustki jeden pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą (CR), natomiast u trzech zaobserwowano odpowiedź częściową. Ponadto na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano, możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu, alternatywnej technologii dla ocenianego produktu leczniczego.
Opinia Rady Przejrzystości nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 r. Opinia nr 123/2020 z dnia 28 września 2020 r. AOTMiT	Rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33). Uzasadnienie opinii: Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy włączono natomiast publikację Maller 2019, stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta. Pacjent dobrze tolerował terapię i nie odczuwał skutków ubocznych. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Stwierdzono też pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, fiolka 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Analiza kliniczna opiera się na jednym opisie przypadku (Maller 2019) dotyczącym dorosłego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy opornym na terapię fotodynamiczną, radioterapię i krioterapię. Po podaniu pembrolizumabu u pacjenta odnotowano całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Ponadto badania obrazowe wykazały pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji. Pacjent nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Podkreślenia wymaga jednak fakt, że rak tchawicy jest chorobą rzadką i nie został ustalony standard postępowania dla tego wskazania. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dot. tego schorzenia, jednak z opinii

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			eksperta klinicznego wynika, że możliwe jest analogiczne podejście do terapii jak w przypadku zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, zaś w raku płuca pembrolizumab jest jedną z zalecanych technologii medycznych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2020 z dnia 29 czerwca 2020 r. Opinia nr 77/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. AOTMiT	Gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia. Uzasadnienie opinii: Jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wynosi około 3400 chorych. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii leczenia wskazanej populacji przez 3 miesiące będzie bardzo wysoki. W sytuacji, gdy u pacjenta nie zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych - nie został on poddany chemioterapii - finansowanie wnioskowanego leku ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest niezasadne.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: gruczolowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu <i>EGFR</i> ani rearanżacja w genie <i>ALK</i> w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Należy zauważyć, że zastosowanie terapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może się odbyć jedynie, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, co nie zostało spełnione w populacji określonej wnioskiem. Mając na uwadze powyższe, wniosek nie spełnia wymogów ustawowych, co uniemożliwia wydanie pozytywnej opinii dla wnioskowanej technologii lekowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 140/2020 z dnia 15 czerwca 2020 r. Opinia nr 64/2020 z dnia 18 czerwca 2020 r. AOTMiT	Pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7). Uzasadnienie opinii: Zgodnie z wynikami w badaniu KEYNOTE 013 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 48% pacjentów, w tym 33%	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Wyniki obu badań wskazują na efektywność kliniczną zastosowanego leczenia w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR - ang. objective response rate), 48% i 45% odpowiednio w

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 14% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 24% stabilizację choroby (SD). W badaniu KEYNOTE 170 obiektywną odpowiedź na leczenie ORR uzyskało u 45% pacjentów, w tym 13% osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) a 32% częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast 9% stabilizację choroby (SD).	badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170, przeżycia wolnego od progresji - mediana 10,4 i 5,5 miesiąca odpowiednio w badaniach KEYNOTE-013 i KEYNOTE-170 oraz przeżycia całkowitego - mediana 31,4 miesiąca w badaniu KEYNOTE-013 (w badaniu KEYNOTE-170 mediana OS nie została osiągnięta). Ponadto za istotne uznano fakt, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego lub nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych. Co więcej, powyższe wnioskowanie jest zgodne z opinią Prezesa Agencji nr 90/2019 z dnia 25 października 2019, która pozytywnie odnosiła się do finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Wobec wymienionych argumentów, zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej zostało uznane za uzasadnione.
Opinia Rady Przejrzystości nr 124/2020 z dnia 25 maja 2020 r. Opinia nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 r. AOTMiT	Rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u pacjentów w stanie czynnościowym ECOG 0-2, bez aktywnych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz występowania ekspresji PD-L1. Uzasadnienie opinii: Terapia ta jest bardzo obiecująca, lecz znajduje się w początkowej fazie badań klinicznych. W badaniu KEYNOTE-028 uwzględniono 24 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Mediana przeżycia ulegała wydłużeniu w grupie, która otrzymała leczenie Keytrudą (wynosiła 9,7 miesiąca, 6 miesięcy przeżyło 66% pacjentów, a 12 miesięcy 38%). U danego świad-	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 7,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 2,0 miesiące. Zaraportowany odsetek obiektywnej odpowiedzi wynosił 19,3%, w czym u 2 pacjentów (2,4%) odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 14 pacjentów (16,9%) wystąpiła odpowiedź częściowa. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 2,1 miesiąca. Wnioskowanie znajduje potwierdzenie w opinii eksperta oraz w wytycznych National Comprehensive Cancer Network 2020, w których monoterapia pembrolizumabem jest wskazana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		czeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r. Opinia nr 7/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT	Rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9). Uzasadnienie opinii: Stosowanie pembrolizumabu (PEM) wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. Wyniki najnowszej analizy cząstkowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także uzyskujących odpowiedź całkowitą. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia, podczas gdy w grupie chemioterapii obserwowano znaczące jej pogorszenie.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jako terapię pierwszego wyboru w ocenianym wskazaniu pembrolizumab. Wyniki odnalezionych badań wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu. W badaniu obejmującym pacjentów z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią mediana przeżycia całkowitego wynosiła 10,3 miesiąca. W badaniach obejmujących populację pacjentów, u których nie można było zastosować chemioterapii lub nie określono wcześniejszego leczenia mediana PFS wynosiła ok. 2 miesięcy.
Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 27 stycznia r. Opinia nr 10/2020 z dnia 30 stycznia 2020 r. AOTMiT	Wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41). Uzasadnienie opinii: W toku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu systematycznego nie wyszukano żadnych doniesień spełniających kryteria włączenia w odniesieniu do leczenia pembrolizumabem (PEM) naczyniakomięsaków kości. Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ankietowani przez Agencję eksperci w większości (2/3) wypowiedzieli się	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: W ramach wyszukiwania dowodów naukowych, nie odnaleziono badań, które odnosiłyby się do zastosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, natomiast przytoczone w analizie dowody pośrednie, odnoszą się do innego wskazania niż wnioskowane. Uwzględniając powyższe, brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności oraz bezpieczeństwie terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do sposobu postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda, brak jest odniesienia do wskazania

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		negatywnie o relacji korzyści do ryzyka stosowania ocenianej technologii.	określonego wnioskiem. Zgodnie z opiniami ekspertów, obecnie w Polsce standardem leczenia pacjentów z naczyniakomięsakami kości jest podawanie doksorubicyny w monoterapii lub skojarzeniu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 360/2019 z dnia 4 listopada 2019 r. Opinia nr 95/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. AOTMiT	Rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9). Uzasadnienie opinii: W literaturze odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka gruczolowego o nieznanym punkcie wyjścia: Gröschel 2016. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących potencjalnego komparatora, tj. niwolumabu. Wytyczne dotyczące NDRP (PTOK 2019, ESMO 2019, NCCN 7.2019) u pacjentów z ekspresją PDL-1 zalecają stosowanie inhibitora receptora PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) lub PD-L1 (atezolizumab).	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak gruczolowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Opis przypadku wskazuje, że terapia u danej pacjentki była skuteczna. W opisie przypadku odnotowano, że leczenie było dobrze tolerowane bez ciężkich zdarzeń niepożądanych. Mimo braku dowodów naukowych wyższej jakości, warto mieć na uwadze, że aktualnie są prowadzone rekrutacje do badań klinicznych, gdzie zastosowany miałby zostać pembrolizumab w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.
Opinia Rady Przejrzystości nr 333/2019 z dnia 21 października 2019 r. Opinia nr 90/2019 z dnia 25 października 2019 r. AOTMiT	Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniach: nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9). Uzasadnienie opinii: Bardzo ograniczone liczebnie badania nierandomizowane (obserwacyjne), sugerują możliwą skuteczność pembrolizumabu we wnioskowanej populacji. Na podstawie przeglądu wytycznych uznano, że brak jest aktywnego komparatora dla wnioskowanego pembrolizumabu.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Zgodnie z wynikami badania Keynote-013 obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 41% pacjentów, w tym dwóch osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,3 miesiąca do 22,5 miesiąca, w tym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą 2,3 oraz 20,5 miesiąca. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pembrolizumab jest wymieniany jako jedyna z możliwych do za-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			stosowania opcji terapeutycznych w przypadku opornego/ nawrotowego pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B, która nie jest w aktualnie w Polsce finansowana ze środków publicznych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 334/2019 z dnia 21 października 2019 r. Opinia nr 91/2019 z dnia 23 października 2019 r. AOTMiT	Glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) w ramach RDTL	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), we wskazaniu glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9). Uzasadnienie opinii: Biorąc pod uwagę dane dotyczące wnioskowanego przypadku z potwierdzonym dużym obciążeniem mutacyjnym oraz stabilizację stanu w trakcie stosowania tej terapii w ramach finansowania ze środków własnych należy uznać, że korzyści wynikające z prowadzonego leczenia wydają się oczywiste.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z bevacyzumabem we wskazaniu: glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: W ramach analiz klinicznej odnaleziono m.in. otwarte randomizowane badanie (Reardom 2018), którego wyniki wskazują na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanego schematu u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym. Niemniej jednak w badaniu stosowany był inny schemat dawkowania niż określony w zleceniu oraz nie uwzględniono pacjentów z bardzo dużym obciążeniem mutacyjnym. Mając na uwadze informację z wniosku, dotyczącą rozpoczętego już leczenia wnioskowanych schematem i uzyskaną odpowiedź na leczenie zasadne wydaje się finansowanie leków Keytruda i Avastin w ocenianym wskazaniu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019 r. Opinia nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019 r. AOTMiT	Czerniak skóry (ICD-10: C43)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Uzasadnienie stanowiska: Do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie opublikowano wyników badania Keynote-054, dotyczących przeżycia całkowitego u chorych w III stadium choroby. W oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), można przypuszczać, że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Koszt terapii jest zbliżony do leczenia niwolumabem.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: W ramach analiz klinicznej odnaleziono randomizowane badanie kliniczne Keynote-054 oceniające skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo, u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z placebo

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
			więzało się z istotnie statystycznie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby oraz niższym o 47% ryzykiem wystąpienia odległych przerzutów.
Opinia Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 26 marca 2018 r. Opinia nr 12/2018 z dnia 28 marca 2018 r. AOTMiT	Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (ICD-10: C67.8)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8). Uzasadnienie stanowiska: Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących populacji, która odpowiadałaby populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jak również dowodów ściśle odnoszących się do ocenianego wskazania.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: W ramach wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do wnioskowanego wskazania. Badania przedstawione w ramach analizy klinicznej dotyczą raka urotelialnego, co jest wskazaniem węższym niż wnioskowane. W raporcie Ludwig Boltzmann Institut 2017 wskazano na brak znaczących korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (wynik z badania KYENOTE-045).
Opinia Rady Przejrzystości nr 377/2017 z dnia 20 listopada 2017 r. Opinia nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017 r. AOTMiT	Rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9)	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta (ICD-10: C43.9), przy zachowaniu ograniczeń obowiązujących w programie lekowym dla populacji dorosłej. Uzasadnienie stanowiska: Obecna ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy zastosowania pembrolizumabu u dziecka (z wagą ok. 24 kg) ze wznową po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W takich przypadkach - bez znalezienia skutecznego leczenia - choroba ulega dalszej progresji, co w konsekwencji prowadzi do śmierci chorego. Zgodnie z wynikami badania Keynote 001, stosowanie leku Keytruda u dorosłych po 12 miesiącach 60% z grupy, uprzednio leczonej ipilimumabem (n=89) oraz 72% pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia (n=51), pozostawało przy życiu. Po 12 mies.	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pediatrycznego pacjenta, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii: Odnaleziono abstrakt konferencyjny dotyczący badania odpowiadającego wnioskowanej interwencji (stosowania pembrolizumabu w populacji pediatrycznej chorych z czerniakiem) - Keynote 051. Jednakże nie zostało jeszcze ono ukończone, a w abstrakcie nie podano wyników dotyczących punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek odpowiedzi na leczenie) ocenianych w tym badaniu. Odnaleziono 1 randomizowane badanie przeprowadzone w populacji dorosłej, w której to wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
		odnotowano 57% progresji w grupie wcześniej leczonej oraz 50% progresji w grupie bez uprzedniej terapii ipilimumabem. Z kolei zgodnie z wynikami badania KEYNOTE 002 w okresie obserwacji odnotowano 72% progresji w grupie interwencji (keytruda n=180) oraz 87% progresji w grupie kontrolnej (chemioterapia n=179). Mediana przeżycia bez progresji wyniosła odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 2,8 do 3,8 miesiąca) w grupie gdzie stosowano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg oraz 2,7 miesiąca (zakres 2,5 do 2,8 miesięcy) w grupie chemioterapii. Odsetek leczonych Keytruda 2 mg/kg, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie był o 17% wyższy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (21% vs 4%).	Dodatkowo zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogólnej oraz odpowiedzi częściowej. Nie wykazano jednak różnic istotnych statystycznie dla przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu we wnioskowanej dawce vs chemioterapia. Wytyczne kliniczne wskazują, że schematy leczenia zaawansowanego czerniaka u dorosłych mogą zostać zaadaptowane w leczeniu pacjentów pediatrycznych. Takie samo stanowisko przedstawił w swojej Konsultat Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej. Ekspert wskazał, że tak jak w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, także u młodocianych możliwe jest stosowanie immunoterapii pembrolizumabem. W związku z tym można sądzić, że wyniki przedstawione dla populacji dorosłej mogą mieć odzwierciedlenie w populacji pediatrycznej.

Spis rycin

Ryc. 1. Liczba zachorowań wśród kobiet z powodu nowotworów na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	22
Ryc. 2. Szacunkowa zapadalność na raka trzonu macicy w 2022 roku na świecie (GLOBOCAN 2024).....	22
Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu nowotworu wśród kobiet w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	23
Ryc. 4. Szacunkowa umieralność na raka trzonu macicy w 2022 roku na świecie (GLOBOCAN 2024).....	23
Ryc. 5. Szacunkowa zachorowalność na raka trzonu macicy w krajach europejskich w 2040 roku (ECIS 2024).	25
Ryc. 6. Szacowana względna zmiana zachorowalności w latach 2022-2040 według krajów (ECIS 2024).....	26
Ryc. 7. Pięcioletnia chorobowość na raka trzonu macicy na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	27
Ryc. 8. Szacunkowa 5-letnia chorobowość w 2022 roku na świecie, przedstawiona jako odsetek na 100 tys. ludności, wśród kobiet we wszystkich grupach wiekowych łącznie (GLOBOCAN 2024).....	27
Ryc. 9. Liczba zachorowań z powodu raka wśród kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	29
Ryc. 10. Liczba zgonów z powodu raka wśród kobiet w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	30
Ryc. 11. Zapadalność na raka endometrium w latach 1999-2019 w Polsce (KRN 2022).....	31
Ryc. 12. Umieralność na raka endometrium w latach 1999-2019 w Polsce (KRN 2022).....	31
Ryc. 13. Zapadalność na raka endometrium w zależności od województwa w 2019 roku (KRN 2022).	32
Ryc. 14. Umieralność na raka endometrium w zależności od województwa w 2019 roku (KRN 2022).	32
Ryc. 15. Pięcioletnia chorobowość na raka trzonu macicy w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2024).....	33
Ryc. 16. 5-letnia chorobowość na raka endometrium w 2021 roku w zależności od województwa (KRN 2024).....	34
Ryc. 17. Algorytm leczenia wczesnych stadiów raka endometrium w 2022 r (IHE REPORT 2024).....	38
Ryc. 18. Algorytm leczenia zaawansowanych stadiów i nawrotowych przypadków raka endometrium w połowie 2024 r (IHE REPORT 2024).	39

Spis tabel

Tab. 1. Molekularna klasyfikacja raka endometrium oparta na analizie genomu nowotworu według TCGA (Szubert 2022).	11
Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO z 2009 roku (ESMO 2012).	16
Tab. 3. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem (PTOK 2013).	17
Tab. 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO z 2023 roku (Berek 2023)*,**. .	17
Tab. 5. Klasyfikacja grup ryzyka raka endometrium na podstawie ESGO/ESTRO/ESP (Szubert 2022).	20
Tab. 6. 5-letnie przeżycie według stopnia zaawansowania na podstawie FIGO z 2009 roku (PTOK 2013).	21
Tab. 7. Szacunkowa zapadalność i umieralność na raka trzonu macicy w krajach europejskich w 2022 roku (ECIS 2024)*. .	24
Tab. 8. Szacunkowa chorobowość według kraju, bez ograniczeń wiekowych i bez ograniczeń lat od momentu diagnozy w 2020 roku (ECIS 2024)*. .	28
Tab. 9. Dane Krajowego Rejestru Nowotworu dotyczące zapadalności i umieralności na rak endometrium w Polsce (KRN 2022, KRN 2024). .	30
Tab. 10. Chorobowość jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia na raka endometrium w latach 2008-2021 (KRN 2024). .	33
Tab. 11. Przegląd rekomendowanych interwencji w I linii leczenia zaawansowanego raka endometrium wg wytycznych praktyki klinicznej. .	42
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenie pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem trzonu macicy. .	51
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. .	52
Tab. 14. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*. .	56
Tab. 15. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania pembrolizumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2024). .	62
Tab. 16. Wnioskowany sposób finansowania. .	62
Tab. 17. Wnioskowane wskazanie. .	62
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w leczeniu raka endometrium. .	67
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia raka endometrium za pomocą innych preparatów. .	68
Tab. 20. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu raka endometrium (Obwieszczenie MZ 2024). .	74
Tab. 21. Charakterystyka potencjalnego komparatora we wskazaniu I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium - karboplatyna. .	84
Tab. 22. Status rejestracyjny produktu leczniczego będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji. .	85
Tab. 23. Dawkowanie karboplatyny (ChPL Carbomedac®). .	85

Tab. 24. Zalecane dawki karboplatyny, przy których częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub trombocytopenii utrzymuje się na poziomie około 25% (ChPL Carbomedac®).....	86
Tab. 25. Działania niepożądane zaobserwowane i zgłoszone przez pacjentów podczas leczenia karboplatiną (ChPL Carbomedac®).....	87
Tab. 26. Charakterystyka potencjalnego komparatora we wskazaniu I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium - paklitaksel.	92
Tab. 27. Status rejestracyjny produktu leczniczego będącego komparatorem dla wnioskowanej interwencji.....	93
Tab. 28. Premedykacja stosowana przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe (ChPL Paclitaxel-Ebewe®).	94
Tab. 29. Działania niepożądane zaobserwowane i zgłoszone przez pacjentów podczas leczenia paklitakselem (ChPL Paclitaxel-Ebewe®).	97
Tab. 30. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	103
Tab. 31. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	104
Tab. 32. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO 1988 i FIGO 2009 (PTOK 2013).	105
Tab. 33. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania pembrolizumabu (Keytruda®).....	106

Piśmiennictwo

- American Cancer Society 2019 <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html> [dostęp: 13.11.2024]
- American Cancer Society 2021 <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html> [dostęp: 13.11.2024]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Berek 2023 J. S. Berek, X. Matias-Guiu, C. Creutzberg, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162:383-394. doi: 10.1002/ijgo.14923
- BGCS 2021 J. Morrison, J. Balega, L. Buckley, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/British-Gynaecological-Cancer-Society-v13-for-website-with-figure1.pdf> [dostęp: 13.11.2024]
- Biuletyn Statystyczny 2023 Biuletyn Statystyczny Ministra Zdrowia 2023. Centrum e-Zdrowia, Warszawa 2023. <https://ezdrowie.gov.pl/downloadFile/10626> [dostęp: 12.11.2024]
- Cancer.Net 2024 <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer.html> [dostęp: 13.11.2024]
- ChPL Carbome-dac® <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/5770/characteristic> [dostęp: 13.11.2024]
- ChPL Keytruda® Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2024]
- ChPL Paclitaxel-Ebewe® <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic> [dostęp: 13.11.2024]
- Dana-Farber Camncer Institute 2024 <https://www.dana-farber.org/cancer-care/types/endometrial-cancer/diagnosis> [dostęp: 12.11.2024]
- EICS 2024 <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> [dostęp: 27.08.2024]
- ESGO/ESTRO/ESP 2021 N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergote, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230
- ESMO 2012 Seria poradników dla pacjentów ESMO/ACF opartych na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej. Rak endometrium: poradnik dla pacjentek informacje oparte na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej - wer. 2012.1
- ESMO 2022 A. Oaknin, T. J. Bosse, C. L. Creutzberg, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, vol. 33, issue 9, 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
- GLOBOCAN 2024 https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&sexes=2 [dostęp: 27.08.2024]
- IHE REPORT 2024 A. Manzano, T. Hofmarcher. Endometrial Cancer - Improving Care and Driving Policy Change. 2024:12
- KRN 2021 <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-trzonu-macicy-czym-jest#page-main-image> [dostęp: 21.08.2024]
- KRN 2022 https://onkologia.org.pl/sites/default/files/Trzon_macicy.pdf [dostęp: 28.08.2024]
- KRN 2024 <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 22.11.2024]

- Mahdy 2024** H. Mahdy, M. J. Casey, E. S. Vadakekut; D. Crotzer. Endometrial Cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525981/> [dostęp: 20.08.2024]
- Markowska 2018** Markowska J., Mądry R. Zarys Ginekologii Onkologicznej. Tom II, wydanie III uzupełnione. Termedia 2018.
- MP 2021** <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/99421,rak-endometrium> [dostęp: 19.08.2024]
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> [dostęp: 12.11.2024]
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 2.2024 – March 6, 2024
- NCI 2024** National Cancer Institute. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version.
<https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq> [dostęp: 13.11.2024]
- Obwieszczenie MZ 2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp: 08.11.2024]
- PTGO 2023** Sznurkowski J. J., Ryś J., Kowalik A. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023). Journal of Clinical, 2023, 12, 1480
<https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-raka-endometrium-2023> [dostęp: 13.11.2024]
- PTOK 2013** Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J. (2013) Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf. [dostęp: 13.11.2024]
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp: 13.11.2024]
- SEOM/GEICO 2021** M. P. Barretina-Ginesta, M. Quindós, J. D. Alarcón, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). Clinical and Translational Oncology
<https://doi.org/10.1007/s12094-022-02799-7>
- SITC 2023** M. L. Disis, S. F. Adams, J. Bajpai. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. J Immunother Cancer 2023;11:e006624. doi:10.1136/jitc-2022-006624
- Szubert 2022** S. Szubert, A. Wójcikiewicz, E. Gąsiorowska, et al. Klasyfikacja molekularna raka endometrium a oceny ryzyka wznowy. Ginekologia po dyplomie, 2022, <https://podyplomie.pl/ginekologia/37559,klasyfikacja-molekularna-raka-endometrium-a-oceny-ryzyka-wznowy?srltid=AfmBOooK6jD-EAfeZ8lfecpG3ZV6V7M0gmD3eGpSU5NHdoYfebkiCf98> [dostęp: 19.08.2024]

Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium – analiza problemu decyzyjnego

**Wielkopolskie
Centrum
Onkologii 2024**

<https://wco.pl/dla-pacjenta/nowotwory/rak-endometrium/> [dostęp:
21.08.2024]