

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W LECZENIU DOROŚŁYCH
PACJENTEK Z NAWROTOWYM LUB ZAAWANSOWANYM RAKIEM
ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI
W TRAKCIE LUB PO ZAKOŃCZENIU WCZEŚNIEJSZEGO
SCHEMATU LECZENIA ZAWIERAJĄCEGO PLATYNĘ**

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 04.08.2022

W dniu 10 marca 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

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

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Audyt podstawowy: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Nazwa firmy

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

Spis treści

1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja i klasyfikacja	12
2.2. Epidemiologia	15
2.3. Etiopatogeneza	18
2.4. Obraz kliniczny	19
2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania	19
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	21
2.7. Leczenie	23
2.7.1. Ogólne zasady postępowania u pacjentek z rakiem endometrium	23
2.7.2. Immunoterapia w leczeniu raka endometrium	25
2.7.3. Ocena odpowiedzi na leczenie w guzach litych	25
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	28
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	35
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	36
6. PRAKTYKA KLINICZNA W POLSCE	39
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	41
7.1. Populacja docelowa	41
7.2. Interwencja	41
7.3. Komparatory	41
7.4. Punkty końcowe	43
7.5. Metodyka	44
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I TECHNOLOGII OPCJONALNYCH	45
8.1. Dostarlimab (Jemperli)	45
8.2. Pembrolizumab (Keytruda)	49
8.3. CTH	53
8.3.1. Paklitaksel	53
8.3.2. Karboplatyna	56
8.3.3. Cisplatyna	59
8.3.4. Doksorubicyna	61

8.3.5. Ifosfamid	65
8.4. Hormonoterapia	68
8.4.1. Octan megestrolu	68
8.4.2. Octan medroksyprogesteronu	70
8.4.3. Tamoksyfen	73
9. BIBLIOGRAFIA	76
10. SPIS TABEL	81
11. SPIS WYKRESÓW	83
ANEKS A.	84
A.1. Badanie ankietowe	84
A.2. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje	95
A.3. Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy	97
ANEKS B. PROJEKT PROGRAMU LEKOWEGO DLA DOSTARLIMABU	107

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
ARD	Działanie niepożądane (<i>Adverse drug reaction</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	Agencja HTA w Walii (<i>The All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BGCS	Brytyjskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (<i>British Gynaecological Cancer Society</i>)
BSC	Chemioterapia paliatywna (<i>Best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Deficient mismatch repair</i>)
DOS	Dostarlimab
DSS	Przeżycie specyficzne dla choroby (<i>disease-specific survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESGO	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologiczne ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)

ESP	Europejskie Stowarzyszenie Patologii (<i>European Society of Pathology</i>)
ESTRO	Europejskie Stowarzyszenie Radiologii Onkologicznej (<i>European Society Radiation Oncology</i>)
FDA	A amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (<i>fr. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
i.v.	Dożylna droga podania leku
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVSI	Inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (<i>Lymphovascular space invasion</i>)
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch repair</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite instability</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite instability-high</i>)
N	Liczebność grupy
NCCN	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologiczne (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	Agencja HTA w Irlandii (<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)

PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD-1	Białko receptorowe programowanej śmierci typu 1 (<i>Programmed cell death 1</i>)
PDL-1	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (<i>Programmed cell death ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SEOM	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TCGA	Międzynarodowy projekt w dziedzinie genetyki nowotworów (<i>The Cancer Genome Atlas Program</i>)
TKI	Inhibitor Kinazy Tyrozynowej (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
UICC	Unia na rzecz Międzynarodowej Walki z Rakiem (<i>The Union for International Cancer Control, International Union Against Cancer</i>)
USG	Ultrasonografia (<i>Ultrasonography</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (ang. *scoping*) jest zaplanowanie analiz przeprowadzanych w ramach oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Jemperli® (dostarlimab) ze środków publicznych w Polsce, w ramach leczenia dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę. Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

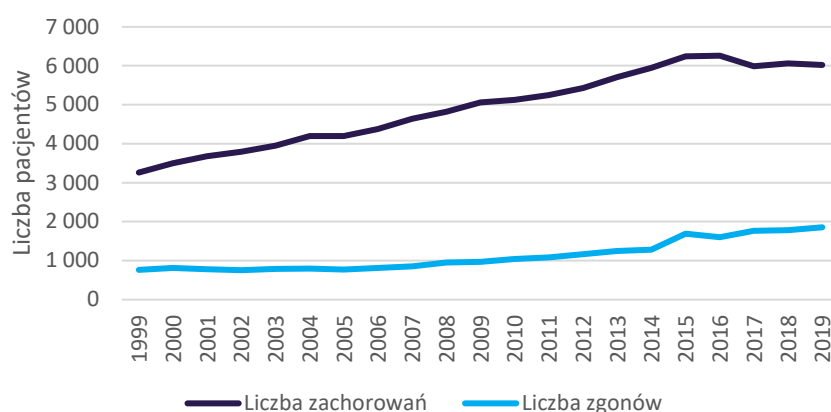
1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego dostarlimabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych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

1.2. Uzasadnienie celu analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów

- ✓ Rak endometrium to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego.
- ✓ Zapadalność i śmiertelność z powodu raka endometrium w Polsce szybko rośnie.
- ✓ Pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę są aktualnie pozbawione możliwości skutecznego leczenia.
- ✓ Rokowanie w tej grupie chorych jest bardzo złe, mediana OS nie przekracza 12 mies.

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem narządu rodnego u kobiet. Rocznie na świecie diagnozuje się 417 367 nowych przypadków, a choroba ta jest przyczyną blisko 100 000 zgonów [1]. W Polsce w 2019 roku zdiagnozowano 6023 nowych przypadków nowotworów złośliwych trzonu macicy, zaś liczba zgonów wyniosła 1859. W porównaniu z innymi złośliwymi nowotworami ginekologicznymi zapadalność i śmiertelność z powodu raka endometrium szybko rośnie – w Polsce liczba zachorowań w ciągu ostatnich 20 lat wzrosła niemal 2-krotnie, podwoiła się również liczba zgonów (Wykres 1) [2].

Wykres 1.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka endometrium w Polsce w latach 1999–2019 – dane KRN [2]



Większość nowotworów złośliwych endometrium diagnozuje się we wczesnych stadiach, dzięki temu mogą być skutecznie leczone i charakteryzują się ogólnie dobrym rokowaniem. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u pacjentek, u których zdiagnozowano chorobę zlokalizowaną, wynosi 95%. Jednak

u kobiet, u których zdiagnozowano zaawansowaną lub nawrotową chorobę, rokowania nie są optymistyczne – 5-letni wskaźnik przeżycia nie przekracza 20% [3]. W przypadku zaawansowanych stadiów choroby lub wystąpienia nawrotu możliwości leczenia są znacznie ograniczone. Aktualnie, pacjentki te są w zasadzie pozbawione możliwości dalszego skutecznego leczenia [4, 5]. Opcją pozostaje u nich kolejna próba chemioterapii (CTH), jednak ma ona najczęściej charakter paliatywny, w nielicznych przypadkach możliwe jest zastosowanie hormonoterapii, a u części zaś w ogóle nie podejmuje się próby leczenia [4, 5]. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie dla obecnie dostępnych schematów terapeutycznych dla nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium w warunkach drugiej linii wynoszą zaledwie 7% do 14%, zaś mediana całkowitego przeżycia nie przekracza 12 miesięcy [6–10]. Istnieje zatem **duża niezaspokojona potrzeba medyczna zapewnienia tej grupie pacjentek dostępu do skutecznych form terapii.**

Z punktu widzenia pacjentek, diagnoza zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium jest bardzo poważna. Wiele chorych rezygnuje z pracy zawodowej ze względu na uciążliwość intensywnej terapii systemowej i jej działań niepożądanych. Choroba wpływa również na życie członków rodziny, którzy często muszą opiekować się pacjentką. Brak skutecznych opcji terapeutycznych prowadzi do znacznego obciążenia psychicznego, pacjentki mają poczucie pozbawienia właściwej opieki zdrowotnej ze strony systemu, a często wręcz wykluczenia [11, 12].

Wykrycie w komórkach guzów defektu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) i wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) zapoczątkowało szereg badań nad ukierunkowaną immunoterapią, co dało nadzieję na opracowanie nowych, skuteczniejszych form terapeutycznych także dla chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Cechy dMMR/MSI-H wykazuje bowiem około 30% nowotworów złośliwych endometrium [13].

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym łączącym się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Został on warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w kwietniu 2021 roku we wskazaniu obejmującym dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Procedura warunkowego dopuszczenia zastosowana przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) umożliwia wcześniejszy dostęp do **innowacyjnego produktu leczniczego, który może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby lecznicze pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy.** Podobnie w kwietniu 2021 roku dostarlimab uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych przez amerykańską agencję FDA w ramach przyspieszonej procedury rejestracyjnej. Wyniki badania rejestracyjnego GARNET są obiecujące – aż 43,5% chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium uzyskało odpowiedź na leczenie dostarlimabem, kontrolę choroby obserwowano u 56%, a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w 12 mies. wynosiło 91% [14, 15]. Dopuszczenie do obrotu przez EMA zostało odnowione w lutym 2022 roku, po pozytywnej ocenie przedmiotowego produktu leczniczego w zakresie jego bezpieczeństwa i skuteczności [16]. **Z kolei amerykańska agencja FDA w lutym 2023 roku**

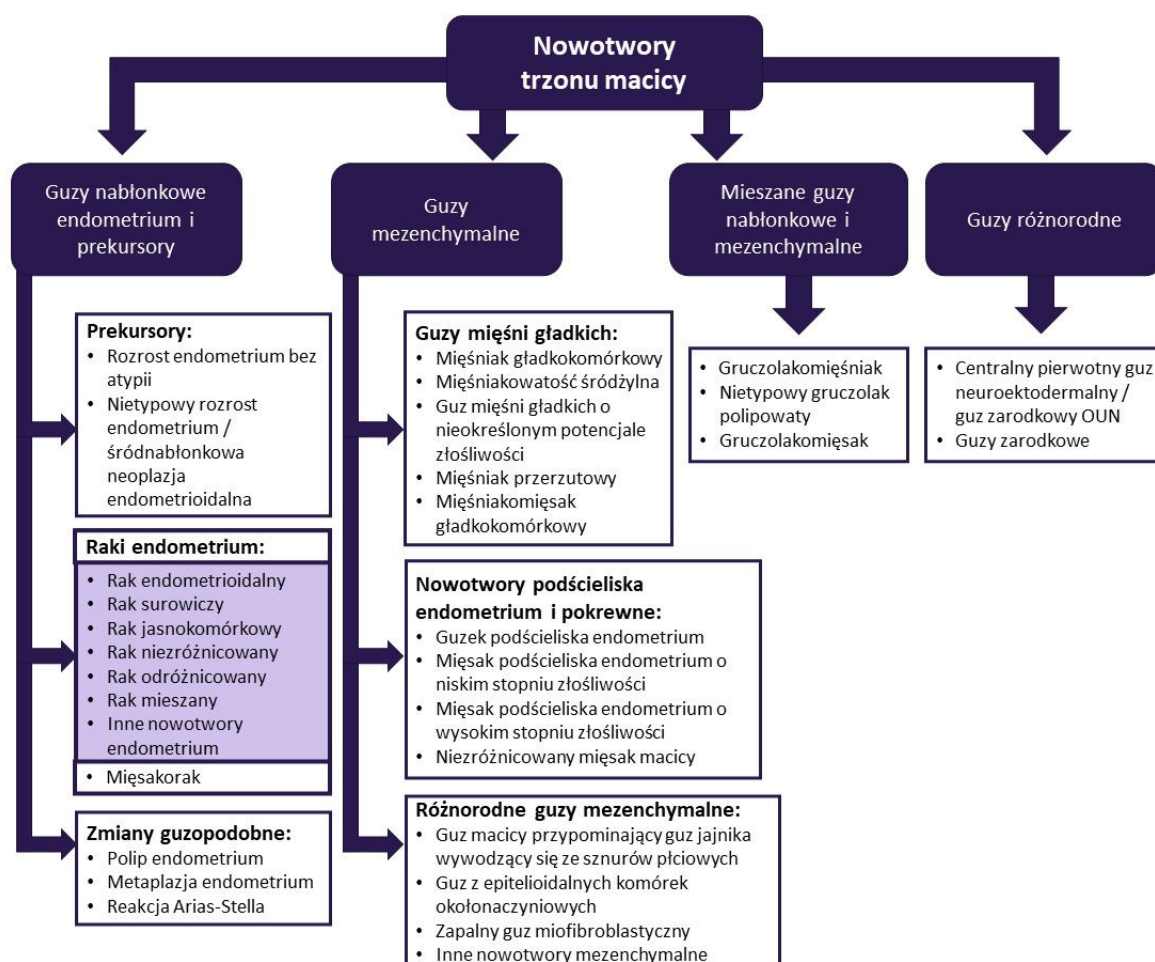
zmieniła status oceny dostarlimabu z procedury przyspieszonej na standardową, w której lek uzyskał pełne zatwierdzenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. Zmiana trybu postępowania wynikała z uzyskania pozytywnych długoterminowych rezultatów leczenia pacjentek dostarlimabem w badaniu rejestracyjnym GARNET w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [17]. Dostarlimab znalazł się też na Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) opublikowanym przez AOTMiT [18], choć ostatecznie nie znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej 30 maja 2022 r. przez Ministerstwo Zdrowia [19]. Wysoka korzyść kliniczna dostarlimabu została również dostrzeżona przez polskich ekspertów, którzy w najnowszych rekomendacjach (PTGO 2023) wymieniają lek jako opcję zalecaną w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, ze statusem dMMR / MSI-H, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu schematu CTH zawierającego platynę [20].

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Nowotwory trzonu macicy to heterogenna grupa chorób, w której wyróżnia się nowotwory o zróżnicowanym stopniu złośliwości, przebiegu klinicznym, rokowaniu i odmiennym postępowaniu terapeutycznym. Większość pierwotnych nowotworów złośliwych trzonu macicy rozwija się z komórek nabłonkowych (rak endometrium), pozostałe, o charakterze nienabłonkowym (m.in. mięsaki) to guzy z komórek zarodkowych lub komórek podścieliska¹ (Rysunek 1) [21].

Rysunek 1.
Klasyfikacja WHO nowotworów trzonu macicy [21]



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

¹ Nowotwory nienabłonkowe nie stanowią przedmiotu rozważań w niniejszym opracowaniu.

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

- typ I – gruczolakorak endometrioidalny,
- typ II – gruczolakorak nieendometrioidalny [5].

Typ I jest to rak estrogenozależny, charakteryzuje go wysokie zróżnicowanie, korzystne rokowanie i wrażliwość na leczenie hormonalne. Chorują na niego głównie kobiety w okresie okołomenopauzalnym, mające nadwagę i objawy hiperestrogenizmu, jako że etiopatogeneza tego nowotworu jest związana z nadmiernym działaniem estrogenów. Do tego typu zalicza się większość diagnozowanych nowotworów (około 80–90%). Typ II zazwyczaj jest związany z atrofią endometrium, brakiem wyżej wymienionych zaburzeń i gorszym rokowaniem. Dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia [4, 5, 22–24].

Postęp nauk medycznych i diagnostyki umożliwił wprowadzenie poszerzonej klasyfikacji raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym. Obecnie, w heterogenicznej grupie nowotworów endometrium, wyróżnia się 4 podtypy (Tabela 1) [21].

Tabela 1.
Klasyfikacja raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym zaproponowana przez ekspertów TCGA [21]

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

Kolorem **jasnofioletowym** oznaczono typ molekularny będący przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu
NSMP (ang. *no specific molecular profile*) – brak określonego profilu molekularnego
a) Kolejność według częstości występowania

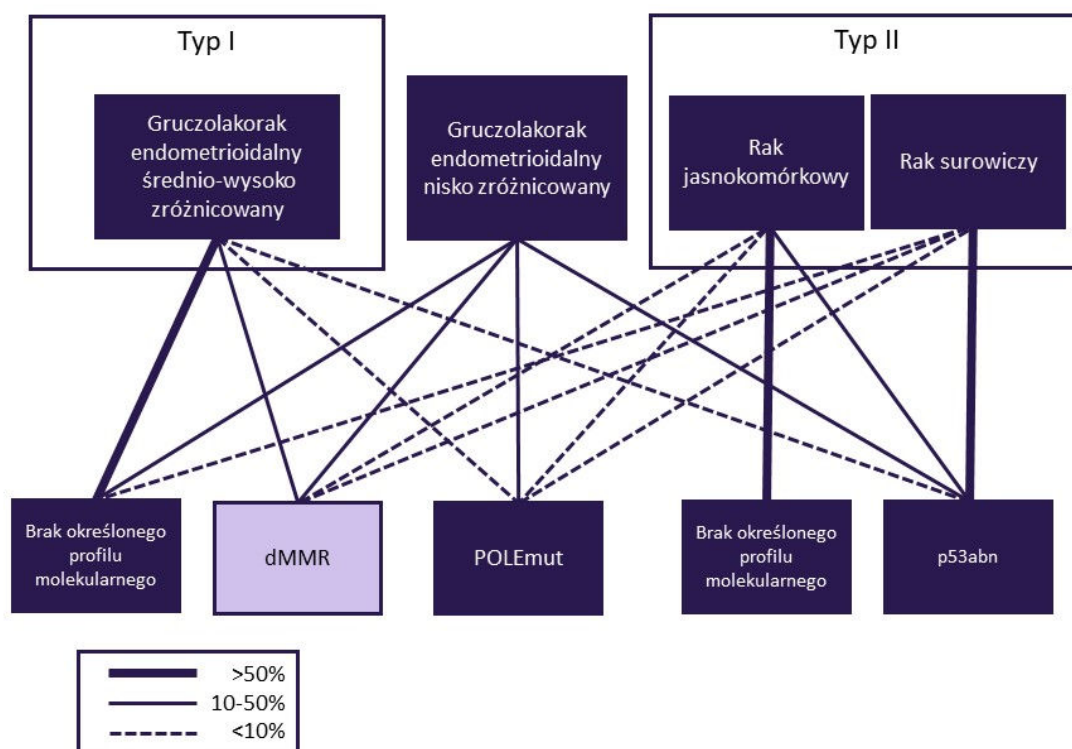
Definicja dMMR/MSI-H

Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (MMR, ang. *mismatch repair*) to proces, który odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stabilności genomu poprzez korygowanie błędów zaistniałych przy replikacji i rekombinacji genów, powodujących powstawanie niesparowanych zasad. **Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR, ang. *deficient mismatch repair*)** wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, ang. *microsatellite instability*) [13]. Niestabilność mikrosatelitarna (MSI) jest markerem fenotypu mutatorowego i polega na zmianie długości alleli na

skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydowych [25]. W 1998 roku National Cancer Institute (USA) zdefiniował panel 5 markerów mono- lub dinukleotydowych do oznaczania MSI. **Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H, ang. *microsatellite instability-high*)** jest diagnozowana, jeśli guz wykazuje niestabilność w co najmniej 2 z 5 markerów [26].

Nowotwory endometrium najczęściej rozwijają się z atypowych hiperplazji endometrium/endometrioidalnej neoplazji śródnabłonkowej i mogą być związane z każdym z czterech podtypów molekularnych opisanych powyżej. Rak surowiczy endometrium i mięsakorak wywodzą się natomiast głównie z surowiczego wewnątrz nabłonkowego raka endometrium (Rysunek 2) [21].

Rysunek 2.
Klasyfikacja typu I i II oraz związek z klasyfikacją histomorfologiczną i molekularną raka endometrium [21]



Kolorem jasnofioletowym oznaczono typ molekularny będący przedmiotem rozważań w niniejszym opracowaniu. Grubość linii między ramkami wskazuje na odsetek nowotworów typu I lub typu II, które należą do odpowiednich podtypów molekularnych podanych poniżej. Należy zauważyć, że rak endometrium nisko zróżnicowany jest klasyfikowany przez niektórych autorów jako typ I raka endometrium, a przez innych jako typ II, dlatego też został przedstawiony w osobnej ramce [21].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak endometrium przypisany jest do kodu C54 (Tabela 2) [27].

Tabela 2.
Klasyfikacja nowotworów złośliwych trzonu macicy zgodnie z ICD-10 [27]

Kod ICD-10	Jednostka chorobowa
C54	Nowotwór złośliwy trzonu macicy

Kod ICD-10	Jednostka chorobowa
C54.0	Dolna część macicy
C54.1	Błona śluzowa macicy
C54.2	Mięśniówka macicy
C54.3	Dno macicy
C54.8	Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy ^a
C54.9	Trzon macicy, bliżej nieokreślony

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

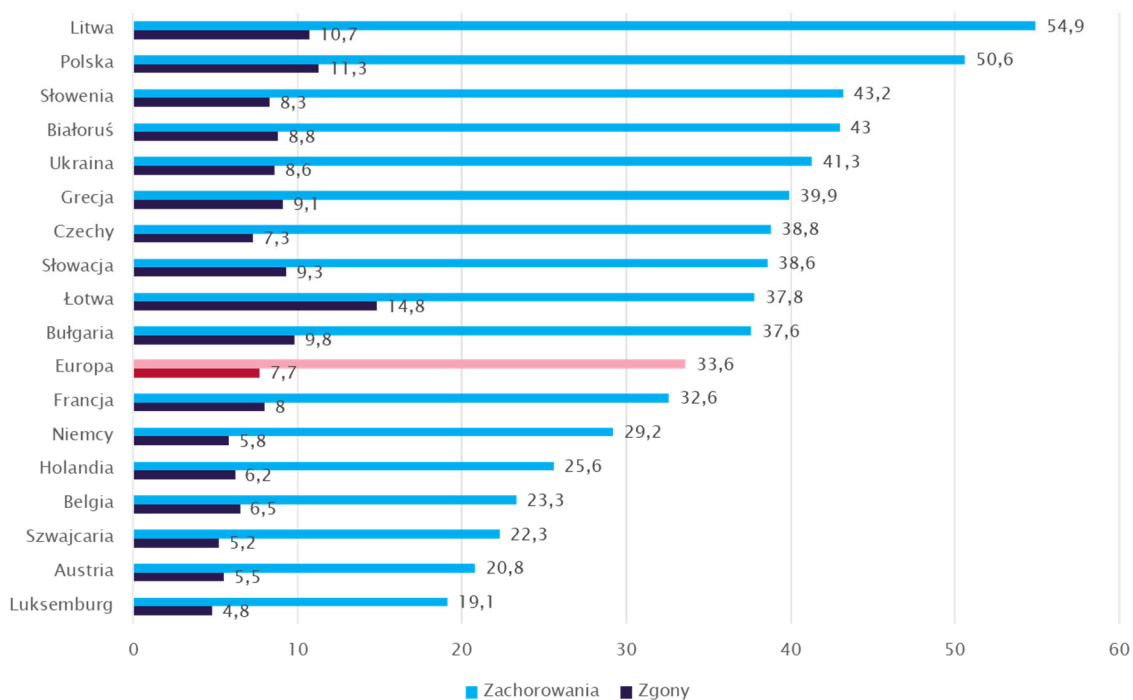
2.2. Epidemiologia

ŚWIAT I EUROPA

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN liczba nowych przypadków raka trzonu macicy w roku 2020 na świecie, wyniosła 417 367. Chorobowość była na poziomie 343 524 osób. Estymowana liczba zgonów z powodu raka trzonu macicy wyniosła 97 370 [1].

W 2020 r. średni wskaźnik zachorowalności w Europie, wynosił 33,6 na 100 tys. osób, a wskaźnik śmiertelności 7,7 na 100 tysięcy osób [1].

Wykres 2.
Wskaźniki zachorowań i śmiertelności na raka trzonu macicy w roku 2020 dla wybranych krajów Europy (GLOBOCAN)



ZAPADALNOŚĆ I UMIERALNOŚĆ W POLSCE

Głównym źródłem aktualnych danych na temat zapadalności i umieralności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [2]. Według danych KRN w Polsce, w 2019 roku, zdiagnozowano 6023 nowych przypadków nowotworów złośliwych trzonu macicy, zaś liczba zgonów wyniosła 1859.

Szczegółowe dane KRN na temat liczby nowych zachorowań i zgonów na raka endometrium (ICD-10 C54) w latach 1999–2019 przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 3, Tabela 4) oraz na wykresie (Wykres 3).

Wykres 3.

Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2018 – dane KRN [2]

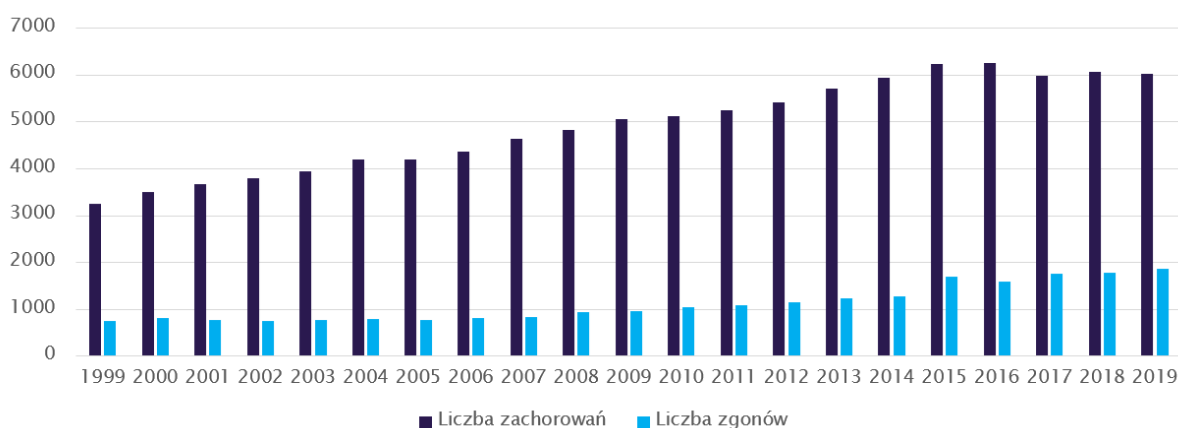


Tabela 3.

Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2019 – dane KRN [2]

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
1999	3 260	16,41	11,35	1,43
2000	3 496	17,60	12,02	1,54
2001	3 675	18,49	12,44	1,57
2002	3 796	19,25	12,59	1,58
2003	3 953	20,06	12,99	1,65
2004	4 193	21,28	13,37	1,70
2005	4 196	21,30	13,29	1,68
2006	4 376	22,22	13,69	1,75
2007	4 640	23,55	14,27	1,81
2008	4 820	24,46	14,43	1,84
2009	5 061	25,65	15,04	1,89
2010	5 125	25,79	14,83	1,88
2011	5 251	26,42	14,88	1,89

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
2012	5 426	27,37	15,13	1,93
2013	5 706	28,72	15,62	1,99
2014	5 944	29,93	16,02	2,03
2015	6 243	31,46	16,61	2,12
2016	6 266	31,59	16,41	2,09
2017	5 984	30,17	15,68	2,01
2018	6 059	30,56	15,51	1,97
2019	6 023	30,39	15,23	1,92

Tabela 4.
Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2019 – dane KRN [2]

Rok	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
1999	761	3,83	2,30	0,29
2000	808	4,07	2,35	0,30
2001	776	3,90	2,23	0,28
2002	757	3,84	2,18	0,28
2003	783	3,97	2,20	0,27
2004	794	4,03	2,17	0,27
2005	770	3,91	2,03	0,25
2006	814	4,13	2,17	0,28
2007	848	4,30	2,18	0,28
2008	952	4,83	2,42	0,31
2009	969	4,91	2,39	0,29
2010	1 042	5,24	2,50	0,32
2011	1 085	5,46	2,53	0,32
2012	1 162	5,86	2,73	0,36
2013	1 243	6,26	2,75	0,36
2014	1 280	6,44	2,73	0,35
2015	1 690	8,52	3,31	0,38
2016	1 600	8,07	3,20	0,40
2017	1 761	8,88	3,35	0,40
2018	1 781	8,98	3,24	0,38
2019	1 859	9,38	3,41	0,41

CHOROBY

Zgodnie z raportem *Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne* [28] liczba chorych na raka endometrium w Polsce wzrosła w okresie 20 lat blisko dwukrotnie. W roku 1999 liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C54 wynosiła 28 795, w roku 2019 natomiast była już o 93% wyższa i wyniosła 55 498 pacjentki (Tabela 5).

Tabela 5.
Chorobowość raka endometrium (ICD-10 C54)

	1999	2019
Liczba chorych z rakiem endometrium	28 795	55 498

LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej została oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącą integralną część analiz HTA [29].

2.3. Etiopatogeneza

W etiologii raka endometrium podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie endometrium przez estrogeny, bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą:

- otyłość,
- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca,
- niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników),
- nierództwo lub urodzenie tylko jednego dziecka,
- nowotwory produkujące estrogeny,
- długi okres miesiączkowania,
- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania,
- późna menopauza,
- leczenie tamoksyfenem [4, 5].

Dziedziczne występowanie raka endometrium (głównie typu I) dotyczy kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością), w którym ryzyko wynosi 30–60% w ciągu całego życia [4, 5]. Doustna antykoncepcja hormonalna preparatami 2-składnikowymi zmniejsza ryzyko zachorowania [4].

2.4. Obraz kliniczny

Najbardziej typowym objawem raka endometrium są krwawienia z dróg rodnych kobiety już po przebytej menopauzie lub między miesiączkami. Występuje ono w 75–90% przypadków. Ponadto mogą pojawić się upławy z pochwy, bóle podbrzusza, spadek wagi i osłabienie [22, 30].

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

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

2.5. Rozpoznanie i ocena zaawansowania

W większości przypadków rak endometrium jest rozpoznawany we wczesnym stopniu zaawansowania z uwagi na częste występowanie krwawienia z dróg rodnych stanowiące główny objaw choroby. Rozpoznanie patomorfologiczne jest stawiane na podstawie materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium, biopsji celowanej przeprowadzonej w trakcie histeroskopii lub klasycznego diagnostycznego łyżeczkowania jamy macicy poprzedzonego oceną USG macicy z pomiarem grubości błony śluzowej. Wynik histopatologiczny powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym, obecności lub braku cech zajęcia szyjki macicy oraz stopniu zróżnicowania histologicznego. Stopień zróżnicowania określa się na podstawie odsetka utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) [4].

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie oceny histopatologicznej materiału uzyskanego w trakcie biopsji endometrium. Wynik patomorfologiczny opisujący raka endometrium powinien dostarczać informacji o typie histopatologicznym (rak endometrioidalny/nieendometrioidalny) oraz o stopniu zróżnicowania histopatologicznego – grading (dla raków endometrioidalnych). Stopień zróżnicowania określa się na podstawie procenta utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki):

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części litej (najlepiej rokujący),
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej;
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący) [4, 22].

Przed podjęciem decyzji o sekwencji leczenia (chirurgia/radioterapia/CTH) należy określić próbny radiologiczno-kliniczny stopień zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). Minimalne (niezbędne) postępowanie przedoperacyjne obejmuje:

- badanie fizykalne, w tym ocenę węzłów pachwinowych;
- badanie we wziernikach;
- badanie dwuręczne;
- badanie per rectum;
- USG jamy brzusznej;
- USG przezpochwowe, a jeśli będą wskazania – USG transrektalne, a także
- ocenę ryzyka wystąpienia zespołu Lyncha, w tym uzupełnienie badań immunohistochemicznych u kobiet przed 45. rokiem życia, jeżeli mamy prawdopodobny stopień FIGO I oraz nie planujemy usuwać jajników [5].

We wczesnych postaciach raka endometrium typu endometrioidalnego (prawdopodobny stopień FIGO I, typ I) w ośrodku, w którym nie jest możliwe przeprowadzenie śródoperacyjnej oceny histopatologicznej głębokości naciekania mięśniówki trzonu macicy oraz zajęcia podścieliska kanału szyjki (T2), należy przed podjęciem decyzji o limfadenektomii wykonać USG przezpochwowe lub rezonans magnetyczny miednicy mniejszej w celu radiologicznej oceny obu tych cech (niezbędne do określenia przynależności do grupy ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych) [5].

Klasyfikacja FIGO określa stadium choroby na podstawie badania preparatu chirurgicznego. Podobną do niej jest klasyfikacja TNM (T – wielkość guza, N – zajęcie węzłów chłonnych, M – odległe przerzuty) opracowana przez International Union Against Cancer (UICC). Metoda oceny stopnia klinicznego zaawansowania raka endometrium zależy od sposobu leczenia. Większość chorych kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego. W celu określenia stopnia zaawansowania u takich pacjentek stosuje się klasyfikację chirurgiczno-patologiczną FIGO z 2009 roku (Tabela 6). U nielicznych chorych, które nie są leczone chirurgicznie i jedynie poddawane pierwotnej radioterapii (niezależnie od powodu), obowiązuje klasyfikacja FIGO z 1971 roku (Tabela 7). Kwalifikacja do odpowiedniego stopnia jest wówczas możliwa przez połączenie badania ginekologicznego wraz z pomiarem długości macicy za pomocą sondy z badaniem przedmiotowym oraz badaniami obrazowymi [4, 23, 31].

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

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki
IB	Nacieki obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki

Stopień	Charakterystyka
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicza
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

Tabela 7. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem

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

2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza [4]. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, ang. *lymphovascular space invasion*) [32]. Wyniki leczenia pacjentek z rakiem endometrium są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometrioidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania [4, 33]. Chore z rozpoznanym typem I nowotworu mają lepsze rokowanie. Ważne jest też zróżnicowanie nowotworu: bardziej zróżnicowane lepiej rokują. Podobnie jest ze stanem receptorowym raka endometrium: obecność receptorów, zarówno estrogeny, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym [23, 33].

Określenie statusu MMR/MSI u pacjentek z rakiem endometrium ma znaczenie:

- diagnostyczne – dMMR/MSI-H uważa się za marker raka endometrium typu endometrialnego,
- prognostyczne – nowa klasyfikacja wg atlasu genomowego (patrz niżej, Tabela 8),

- predykcyjne – przewidywanie potencjalnej użyteczności immunoterapii [32].

W ramach najnowszych zaleceń ESGO/ESTRO/ESP [32, 34] opublikowano nową klasyfikację grup prognostycznych, zgodnie z którą obecność dMMR cechuje się pośrednim rokowaniem – pomiędzy nowotworami POLEmut (rokowanie korzystne) i nowotworami p53abn (rokowanie niekorzystne). W tabeli poniżej zestawiono klasyfikację grup prognostycznych ESGO/ESTRO/ESP [32, 34] w przypadku znanej klasyfikacji molekularnej (Tabela 8). Wyniki przeglądu Mathews 2019 [35] wskazują, że mutacje dMMR/MSI-H prawdopodobnie nie wpływają na wyniki leczenia innego niż PDL-1, z drugiej zaś strony pozwalają na osiągnięcie lepszych wyników w terapii celowanej – w przypadku zaleceń dotyczących leczenia uzupełniającego klasyfikacja molekularna wydaje się szczególnie istotna w kontekście raka endometrium o wysokim stopniu złośliwości (high grade/grade 3) i/lub wysokiego ryzyka nawrotu i zgonu [32].

Tabela 8.
Grupy prognostyczne raka endometrium

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

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

Odsetki przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania choroby FIGO 2009 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9) [4].

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

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

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

- niskiego ryzyka: FIGO IA (G1 i G2), typ endometrioidalny;
- pośredniego ryzyka: FIGO IA, G3, IB G1,G2 bez LVSI, typ endometrioidalny;
- wysokiego ryzyka: FIGO IA, G3 z LVSI+, IB, G3, II, typ endometrioidalny oraz pozostałe typy [4].

W przypadku około 75% wszystkich nawrotów występują objawy kliniczne, natomiast 25% nawrotów jest bezobjawowych. Brak obecności objawów choroby nie przekłada się na lepsze rokowanie w odniesieniu do przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od nawrotów. Większość nawrotów raka endometrium (65–85%) rozpoznaje się w ciągu 3 lat od momentu zastosowania leczenia, a 40% nawrotów ma charakter miejscowy [31].

2.7. Leczenie

2.7.1. Ogólne zasady postępowania u pacjentek z rakiem endometrium

W leczeniu raka endometrium stosuje się najczęściej leczenie operacyjne, CTH, radioterapię oraz hormonoterapię. Ich udział w procesie leczenia pierwotnego raka endometrium wynosi odpowiednio: 84%, 20,8%, 46% i 0,2%. Istotnymi czynnikami warunkującymi dobór leczenia jest stopień zaawansowania choroby, a także stan ogólny pacjentki. Dodatkowo, we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu, u pacjentek w wieku reprodukcyjnym, dobór leczenia związany jest również z decyzją pacjentki o zachowaniu płodności [5].

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

- zaplanowanie i określenie indywidualnego zakresu leczenia dokonane przez multidyscyplinarny zespół lekarzy, uwzględniający w swoim składzie: ginekologa, ginekologa onkologicznego, radioterapeutę oraz onkologa klinicznego, w oparciu o lokalne wytyczne terapeutyczne i na podstawie czynników prognostycznych, dotychczasowych wyników badań oraz jakości życia pacjentki,
- dokładne poinformowanie pacjentki o proponowanym planie leczenia oraz korzyściach i zagrożeniach z niego wynikających,
- przeprowadzenie leczenia w specjalistycznym ośrodku przez dedykowany zespół specjalistów w diagnostyce i leczeniu nowotworów ginekologicznych - szczególnie w grupie wysokiego ryzyka oraz zaawansowanym stadium choroby [32, 34].

LECZENIE CHIRURGICZNE

Podstawową metodą leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania raka endometrium (stadium I i II według FIGO) jest całkowita histerektomia. W zależności od ośrodka, w którym przebiega leczenie, operacja może zostać wykonana metodą otwartą lub laparoskopowo, przy czym dąży się do najmniej inwazyjnych rozwiązań. W przypadku pacjentek, u których wielkość zmiany przekracza 2 cm, możliwe jest leczenie operacyjne, jednakże najczęściej musi zostać poprzedzone chemio- i/lub radioterapią. Tę formę leczenia można rozważać bowiem jedynie w przypadku, jeśli całkowita resekcja zmian makroskopowych jest możliwa, zarówno pod względem chirurgicznym, jak i biorąc pod uwagę powikłania pooperacyjne oraz jakość życia po leczeniu [5, 32, 34].

TERAPIA OSZCZĘDZAJĄCA PŁODNOŚĆ

Terapia oszczędzająca płodność stosowana jest u pacjentek w wieku reprodukcyjnym, które wyraziły chęć zajścia w ciążę, u których zdiagnozowano raka endometrium niskiego ryzyka. Jest możliwe wyłącznie u chorych, u których rozpoznano wewnątrzmaciczną neoplazję endometrium lub dobrze zróżnicowanego raka endometrioidalnego, gdy w rezonansie magnetycznym miednicy lub eksperckim przezpochwowym USG całkowicie wykluczono naciekanie mięśniówki macicy. Najczęściej zalecane jest podawanie octanu medroksyprogesteronu w dawce 400–600 mg/dobę lub octanu megestrolu w dawce 160–320 mg/dobę. W przypadku przebytych uprzednio zakrzepic żylnych rekomendowane jest podawanie analogów gonadoliberyny. U pacjentek poddawanych terapii oszczędzania płodności konieczne jest przeprowadzanie dodatkowych obserwacji i potwierdzenie regresji zmian nowotworowych [5, 34, 36].

LECZENIE ADJUWANTOWE

Leczenie adjuwantowe stosowane jest u pacjentek we wczesnym stadium raka endometrium i powinno być dostosowane do grupy ryzyka i najważniejszych czynników prognostycznych. Leczenie pacjentek z rakiem endometrium z wykorzystaniem metod radioterapeutycznych sprowadza się najczęściej do napromieniowania miednicy oraz brachyterapii dopochwowej i wykonywane jest po leczeniu operacyjnym, najczęściej u pacjentek w I stopniu zaawansowania nowotworu. Radioterapia jest bardziej skuteczna w początkowych stadiach zaawansowania choroby. Decyzja dotycząca zastosowania leczenia z wykorzystaniem metod adjuwantowych jest uwarunkowana stanem zdrowia pacjentki i ustalana indywidualnie [5, 32, 34, 37].

CTH I RADIOTERAPIA

Wytyczne praktyki klinicznej w populacji pacjentek z rakiem endometrium w ramach CTH zalecają stosowanie związków platyny w stadiach zaawansowania choroby I–III według FIGO. Najczęściej CTH z wykorzystaniem związków platyny (głównie cisplatyny) przebiega w schematach z doksorubicyną i cyklofosfamidem, bądź w schemacie z wykorzystaniem paklitakselu (175 mg/m² we wlewie 3 godzinnym) w skojarzeniu z karboplatiną (według AUC = 5–7 co 21 dni). Dobór schematów

leczenia, wchodzących w skład CTH, oraz dawkowania zależny jest od indywidualnego stanu pacjenta, a także od stopnia zaawansowania choroby. Jednoczesne stosowanie radioterapii i CTH dopuszcza się u pacjentek w stadiach zaawansowania choroby I–II wg FIGO [5, 32, 34].

2.7.2. Immunoterapia w leczeniu raka endometrium

U pacjentek leczonych uprzednio terapią systemową zawierającą związki platyny możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone. Aktualnie w Polsce jedyną opcją leczenia u tych chorych jest ponowna CTH, najczęściej o charakterze paliatywnym, w nielicznych przypadkach hormonoterapia, u części zaś w ogóle nie podejmuje się próby leczenia [4, 5]. Rokowanie u chorych z zaawansowanym i nawrotowym rakiem endometrium jest złe, dlatego poszukiwane są nowe strategie leczenia, w szczególności oparte na immunoterapii. Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium w około 30% przypadków wykazuje niestabilność mikrosatelitarną, co czyni go wrażliwym na immunoterapię inhibitorami programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1 i PD-L1). W roku 2021 i w roku 2022, na terenie Unii Europejskiej, w terapii zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej terapii platynami, zarejestrowane zostały leki będące przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi PD-1 – dostarlimab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem oraz pembrolizumab w monoterapii [38, 39].

2.7.3. Ocena odpowiedzi na leczenie w guzach litych

Zmiana wielkości guza jest ważnym wskaźnikiem oceny skuteczności klinicznej terapii przeciwnowotworowych. Zarówno zmniejszenie wielkości guza (odpowiedź obiektywna), jak i czas do progresji choroby są istotnymi punktami końcowymi w onkologicznych badaniach klinicznych [40]. Wykorzystanie regresji nowotworu jako punktu końcowego, jest poparte dowodami naukowymi, które wskazują na istnienie zależności pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi na leczenie a poprawą przeżycia całkowitego [41–43]. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie zmian wielkości guzów ma szczególne znaczenie w badaniach klinicznych, zarówno II, jak i III fazy, gdyż na tej podstawie określa się czas do progresji lub przeżycie wolne od progresji, stanowiące podstawę oceny skuteczności terapii przeciwnowotworowych [40].

W 1981 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opracowała pierwsze kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. Odpowiedź na leczenie uwzględniała ocenę całkowitej masy guza uzyskiwanej poprzez sumowanie wyników dwuwymiarowych pomiarów poszczególnych zmian. W praktyce ocena zmiany wielkości guza z zastosowaniem kryteriów WHO stwarzała wiele problemów (brak definicji minimalnej wielkości zmiany do oceny i całkowitej liczby zmian, które powinny być uwzględnione przy ocenie), przez co w wielu badaniach stosowano różne modyfikacje tych kryteriów. To z kolei prowadziło do trudności w interpretacji i porównywaniu wyników uzyskiwanych w różnych badaniach klinicznych. W celu standaryzacji i uproszczenia wspomnianych kryteriów,

międzynarodowa grupa robocza opracowała kryteria RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) – opublikowane w 2000 r. Kluczowe cechy RECIST obejmują definicję minimalnej wielkości mierzalnych zmian, instrukcję dotyczącą liczby zmian, które należy obserwować (do 10, maksymalnie 5 na dany narząd) oraz zastosowanie jednowymiarowych, a nie dwuwymiarowych miar do ogólnej oceny guza. Kryteria zostały szeroko przyjęte przez instytucje akademickie, grupy robocze, przemysł farmaceutyczny oraz agencje regulatorowe, stanowiąc aktualnie standard oceny odpowiedzi na leczenie i progresji choroby. W 2009 r. opublikowano zrewidowaną wersję kryteriów RECIST (v 1.1), obowiązującą do dziś (Tabela 10) [40, 44, 45].

Kryteria RECIST i WHO opracowane były głównie pod kątem oceny terapii cytotoksycznych – odpowiedź determinowana jest zmniejszeniem wymiarów zmian nowotworowych. Z kolei w przypadku terapii immunologicznych początkowa aktywność przeciwnowotworowa odnosiła się do oceny naciekania guzów komórkami limfocytów T. W tym czasie obserwuje się przejściowe zwiększenie wymiarów guza, a nawet uwidocznienie nowych zmian, dotąd niewykrywalnych radiologicznie, co z kolei wg standardowych kryteriów oceny może sugerować progresję choroby (**tzw. pseudo-progresję**) [44]. Pacjenci z pseudo-progresją, w przeciwieństwie do chorych z rzeczywistą progresją, nie wykazują objawów chorobowych, a w dłuższym okresie obserwacji może u nich wystąpić odpowiedź lub stabilizacja choroby. W takim przypadku konwencjonalne kryteria oceny odpowiedzi mogą nie być odpowiednie i prowadzić do przedwczesnego przerwania skutecznej terapii. Z tego powodu opracowane zostały nowe kryteria uwzględniające odpowiedź immunologiczną – irRC (ang. *immune-related Response Criteria*) oraz irRECIST. Główna modyfikacja wspomnianych kryteriów polegała na ponownej, potwierdzającej ocenie odpowiedzi dokonywanej po co najmniej 4 tyg. od oceny pierwotnej (Tabela 10) [44, 45].

Tabela 10.
Porównanie definicji różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie [40, 44, 45]

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

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określania obowiązujących aktualnie zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu raka endometrium dokonano przeszukania najważniejszych źródeł informacji medycznej, a także stron towarzystw naukowych oraz organizacji i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Uwzględniono 7 dokumentów, opublikowanych po 2020 r. przez zagraniczne towarzystwa naukowe oraz 2 opracowania polskie (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (/ aktualizacji)	Ref.
Rekomendacje polskie			
PTGO (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium	2023	[20]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące postępowania w leczeniu nowotworów kobiecego układu płciowego	2013	[4]
Rekomendacje zagraniczne			
BGCS (British Gynaecological Cancer Society)	Zalecenia dotyczące raka endometrium	2021	[46]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia dotyczące raka endometrium	2023	[47]
UptoDate	Zalecenia dotyczące przerzutowego raka endometrium	2022	[48]
ESGO/ ESTRO/ ESP (European Society of Gynaecological Oncology/ European Society Radiation Oncology/ European Society of Pathology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka endometrium	2021	[32, 34]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji pacjentek z rakiem endometrium	2022	[37]
SEOM-GEICO (Spanish Society of Medical Oncology / Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer)	Zalecenia dotyczące raka endometrium	2021	[49]
NCI (National Cancer Institute)	Podsumowanie informacji na temat postępowania w raku endometrium kierowane do personelu medycznego	2023	[50]

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami, w przypadku pacjentek o znacznym zaawansowaniu choroby, bądź w przypadku wystąpienia jej nawrotu leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane i zależne

jest od rodzaju pierwotnego postępowania terapeutycznego, przyjmuje też postać leczenia paliatywnego.

W pierwszej kolejności, powinno się rozważyć postępowanie chirurgiczne, natomiast u pacjentek z nawrotem choroby obejmującym pochwę, które wcześniej były napromieniowane, radioterapia jest postępowaniem z wyboru. U pozostałych pacjentek zalecane jest leczenie systemowe z wykorzystaniem hormonoterapii bądź CTH.

LECZENIE SYSTEMOWE DRUGIEJ LINII CHORYCH W STADIUM ZAAWANSOWANYM LUB W PRZYPADKU NAWROTU PO WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII ZAWIERAJĄCEJ ZWIĄZKI PLATYNY

Populacja ogólna, niezależnie od statusu dMMR / MSI-H

We wszystkich dokumentach wytycznych podkreślono, że możliwości leczenia drugiej linii u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium są ograniczone. U pacjentek, u których minęło co najmniej 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia zawierającego pochodne platyny, w większości wytycznych rekomenduje się powtórne leczenie ww. schematem (PTOK 2013, PTGO 2017, ESGO/ESTRO/ESP 2020, BGCS 2021, UpToDate 2022, SEOM-GEICO 2022). U chorych, u których czas od wcześniejszej terapii pochodnymi platyn do nawrotu choroby był krótszy (<6 mies.) najczęściej rekomendowane są doksorubicyna i paklitaksel – jako leki wykazujące największą aktywność (ESMO 2022, ESGO/ESMO 2021). Z kolei w wytycznych UpToDate 2022, w tej grupie chorych, zalecana jest terapia dwulekowa pembrolizumabem i lenwatynibem. Wśród opcji alternatywnych wymieniana jest ponadto HTH (preferowany octan megestrolu z tamoksfenem, UpToDate 2022). W przypadku nawrotu lub postaci rozsianej raka endometrium lista możliwych schematów terapeutycznych rekomendowanych w drugiej linii leczenia w wytycznych NCCN 2023 jest szeroka – uwzględnia się tu standardową CTH, immunoterapię (zalecane w określonych sytuacjach), jak i HTH (szczegółowe informacje na temat zalecanych schematów w wytycznych NCCN 2023 zaprezentowano w Tabeli 12 i Tabeli 14).

Tabela 12.
Terapie zalecane przez NCCN w przypadku nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium z uwzględnieniem poziomu dowodów naukowych dla różnych kategorii [47]

Schematy	Interwencja	E	S	Q	C	A	
Preferowane schematy							
I linia leczenia choroby nawrotowej	Karboplatyna/paklitaksel	3	3	4	4	3	
	Karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (dla nawrotowego HER2-dodatniego surowiczego raka macicy)	3	3	3	3	2	
	Inne zalecane schematy						
	Karboplatyna/docetaksel	3	3	3	3	3	
	Karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab	3	3	3	3	1	
Schematy zalecane w określonych sytuacjach (po uprzedniej terapii systemowej)							

Schematy	Interwencja	E	S	Q	C	A
	Lenwatyn b/pembrolizumab - guzy pMMR (klasa zaleceń: 1)	3	3	3	3	1
	Pembrolizumab - guzy TMB-H lub MSI-H/ dMMR (klasa zaleceń: 1)	3	3	3	3	1
	Inne zalecane schematy					
	Cisplatyna/doksorubicyna	3	3	4	4	3
	Cisplatyna/doksorubicyna/paklitaksel (wyłącznie w stadium zaawansowanym lub nawrotowym)	3	2	4	4	3
	Cisplatyna	3	3	3	3	4
	Karboplatyna	3	4	3	3	4
	Doksorubicyna	3	3	3	3	4
	Doksorubicyna liposomalna	2	4	3	3	3
	Paklitaksel	3	3	3	3	4
	Nab-paklitaksel	3	3	3	3	2
	Topotekan	2	3	3	3	3
	Bewacyzumab	2	3	3	3	2
	Temsirolimus	2	3	3	3	1
	Kabozantyn b	3	3	3	3	2
	Docetaksel (klasa zaleceń: 2B)	2	3	2	3	3
	Schematy zalecane w określonych sytuacjach (po uprzedniej terapii systemowej)					
	Lenwatyn b/pembrolizumab - guzy pMMR (klasa zaleceń: 1)	3	3	3	3	1
	Pembrolizumab - guzy TMB-H lub MSI-H/ dMMR (klasa zaleceń: 1)	3	3	3	3	1
	Dostarlimab – guzy MSI-H/dMMR (klasa zaleceń: 1)	3	3	3	3	2
	Larotrekty nib lub entrekty n b w przypadku obecności fuzji genu NTRK (klasa zaleceń: 2B)	3	3	3	4	1
	Awelumab – guzy MSI-H/dMMR	3	3	3	4	1
	Niwolumab – guzy MSI-H/dMMR	3	3	3	3	1
	Preferowane schematy					
	Octan megestrolu/tamoksyfen (na przemian)	3	4	3	3	5
	Ewerolimus/letrozol	3	4	3	3	2
	Inne zalecane schematy					
	Octan medroksyprogesteronu/tamoksyfen (na przemian)	3	5	4	3	4
	Progestageny	3	4	3	3	5

II lub kolejne linie leczenia choroby nawrotowej

Terapia hormonalna nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium

Schematy	Interwencja	E	S	Q	C	A
	Inhibitory aromatazy	3	4	2	3	4
	Tamoksyfen	2	4	2	3	5
	Fulwestrant	3	4	3	3	3
	Preferowane schematy					
Terapia hormonalna raka ograniczonego do macicy nie kwalifikującego się do rozpoczęcia leczenia chirurgicznego	Octan medroksyprogesteronu	3	4	3	3	5
	Octan megestrolu	3	4	3	3	5
	Schematy zalecane w określonych sytuacjach					
	IUD (wkładka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel)	3	4	3	3	5

Wszystkie rekomendacje w klasie zaleceń 2A, chyba że zaznaczono inaczej; pominięto substancje aktywne wskazane do stosowania w przypadku mięsaka raka: ifosfamid, ifosfamid/paklitaksel, cisplatyna/ifosfamid (problem zdrowotny nieobjęty niniejszą analizą). Interpretacja poziomu dowodów naukowych dla poszczególnych kategorii została przedstawiona w Aneksie A.2 (Tabela 37).

E – Skuteczność

S – Bezpieczeństwo

Q – Jakość dowodów naukowych

C – Spójność dowodów naukowych

A – Przystępność kosztowa (w tym koszt leku, leczenia podtrzymującego, infuzji, monitorowania toksyczności, postępowania w przypadku toksyczności)

W aktualnych wytycznych polskich ekspertów (PTGO 2023), u pacjentek leczonych uprzednio CTH, powtórne leczenie CTH zalecane jest wyłącznie u chorych z mięsakiem endometrium. W pozostałych typach histologicznych, CTH może być powtórnie zastosowana jedynie w klinicznie uzasadnionych przypadkach lub w sytuacji ograniczeń w dostępie do leczenia immunologicznego. **Leczenie z wyboru pacjentek z lokalnie zaawansowanym rakiem (FIGO III–IVA) lub rakiem rozsianym (FIGO IVB) stanowi immunoterapia. U pacjentek z dMMR/ MSI-H rekomendowane są leki z grupy inhibitorów PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub terapia skojarzona pembrolizumabem i lenwatynibem.** Przy czym z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa monoterapia stanowi opcję preferowaną względem terapii skojarzonej. HTH wskazywana jest jako opcja leczenia systemowego u pacjentek z rakiem endometrium o niskim stopniu złośliwości z potwierdzoną ekspresją receptorów E/P. Zalecane są octan megestrolu lub medroksyprogesteron, alternatywnie stosowany może być tamoksyfen. W niektórych przypadkach rozważyć można terapię inhibitorami aromatazy. Niemniej w wytycznych nie określono, czy HTH znajduje również zastosowanie u pacjentek w II linii leczenia po wcześniejszej CTH platynami (Tabela 13). Z kolei w wytycznych opracowanych przez polskich ekspertów PTOK w 2013 roku, wśród aktywnych leków, które mogą być rozważone w drugiej linii leczenia pacjentek z nawrotowym / zaawansowanym rakiem endometrium, wymieniane są: schemat 2-lekowy zawierający topotekan i docetaksel oraz monoterapia antracykliną, ifosfamidem lub topotekanem.

Tabela 13.
Zalecenia PTGO 2023 dotyczące leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka endometrium [20]

Leczenie systemowe w lokalnie zaawansowanym (FIGO III – IVA), przerzutowym raku endometrium (FIGO IVB) i nawrotem				
Rodzaj terapii	HTH	CTH		Immunoterapia
Linia leczenia	Nie określono	I linia	II linia	II linia (progresja po CTH platynami)
Zalecane leki	<p><u>Siła zaleceń 2A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • octan megestrolu • medroksyprogesteron • tamoksyfen <p><u>Siła zaleceń 2B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory aromatazy (w wybranych przypadkach) 	<p><u>Siła zaleceń 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna i paklitaksel <p><u>Siła zaleceń 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna i paklitaksel + trastuzumab (status HER2+) 	<p><u>Siła zaleceń 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel lub doksorubicyna (wyłącznie u pacjentek z mięsakiem endometrium) <p><u>Siła zaleceń 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel lub doksorubicyna (ograniczenia w dostępie do immunoterapii lub klinicznie uzasadnione przypadki) 	<p><u>Siła zaleceń 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dostarlimab lub pembrolizumab – u pacjentek z dMMR/MSI-H • pembrolizumab + lenwatynim – u pacjentek z pMMR

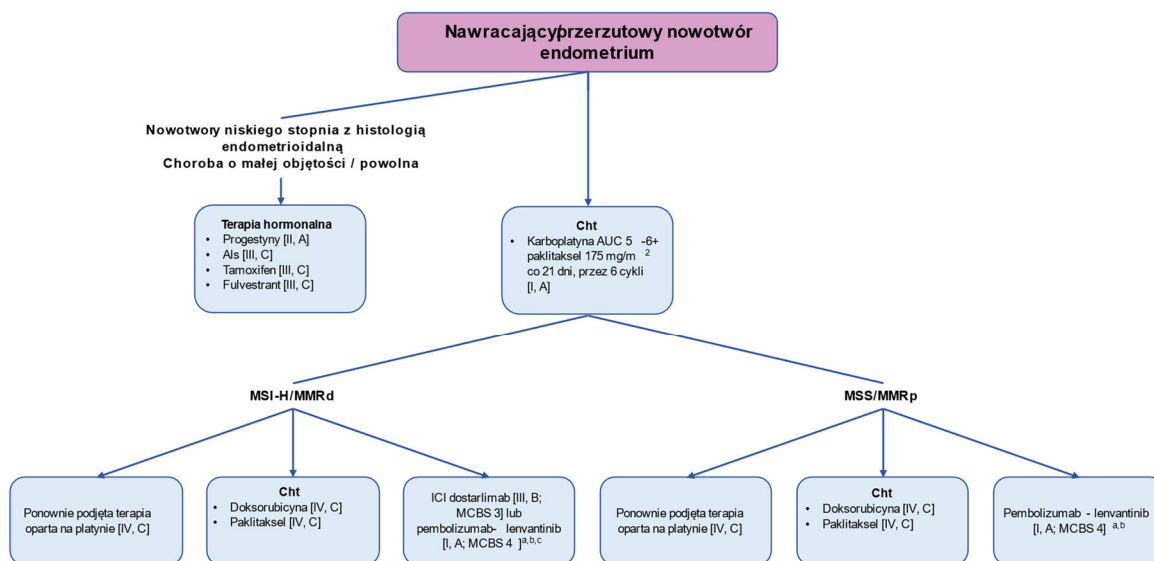
Populacja ze stwierdzonym statusem dMMR / MSI-H

U pacjentek z nawrotowym / zaawansowanym rakiem endometrium ze stwierdzonym statusem dMMR / MSI-H, w drugiej linii leczenia rekomenduje się terapię immunologiczną opartą na anty-PD-1/ PD-L1 (PTGO 2023, ESGO/ESTRO/ESP 2020, BGCS 2021, UpToDate 2022, ESMO 2022, SEOM-GEICO 2022, NCCN v.1.2023). Rekomendowanymi terapiami są dostarlimab (PTGO 2023, UpToDate 2022, ESMO 2022, SEOM-GEICO 2022, NCCN v1.2023) oraz pembrolizumab (PTGO 2023, ESGO/ESTRO/ESP 2020, UpToDate 2022, ESMO 2022, SEOM-GEICO 2022, NCCN v1.2023). Zgodnie z rekomendacjami UpToDate 2022, **ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących oba leki, wybór między pembrolizumabem a dostarlimabem należy opierać na takich czynnikach, jak dostępność i koszt terapii.** Podobnie w większości pozostałych wytycznych nie określono, czy któryś z wymienionych leków stanowi opcję preferowaną. Wśród pozostałych opcji terapeutycznych, u pacjentek ze statusem dMMR / MSI-H, z tej grupy leków w NCCN 2023 wymienione zostały: niwolumab i awelumab.

Zgodnie z zapisami wytycznych ESMO 2022 u **pacjentek z dMMR / MSI-H, po niepowodzeniu CTH zawierającej związku platyny, rekomendowana jest monoterapia dostarlimabem, który jako pierwszy z grupy inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej uzyskał rejestrację w leczeniu raka endometrium.** Ponadto w wytycznych wskazana jest również terapia pembrolizumabem, wyłącznie w skojarzeniu z lenwatynibem (Rysunek 3).

Podsumowanie zaleceń klinicznych dotyczących drugiej linii leczenia nawrotowego / zaawansowanego raka endometrium w uwzględnionych dokumentach wytycznych przedstawiono w Tabeli 13 (aktualne wytyczne polskie) oraz Tabeli 14 (wytyczne zagraniczne).

Rysunek 3.
Schemat postępowania w nawracającym/przerzutowym raku endometrium wg ESMO 2022 [37]



a) U pacjentek kwalifikujących się do dalszego leczenia po niepowodzeniu terapii opartej na platynie.

b) MCBS – skala wielkości korzyści klinicznej wg ESMO, skala od 1 do 5, gdzie wynik 4 i 5 oznacza znaczącą korzyść kliniczną.

c) Wskazanie rejestracyjne FDA dla schematu dwulekowego pembrolizumab + lenwatinib jest ograniczone wyłącznie do pacjentów, których guzy nie są MSI-H lub dMMR.

AI – inhibitor aromatazy (*aromatase inhibitor*); AUC – pole pod krzywą (*area under the curve*); ChT – chemioterapia (*chemotherapy*); ICI – inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (*immune checkpoint inhibitor*); MMRp – niezgodność w naprawie (*mismatch repair-proficient*); MSS – mikrosatelitarnie stabilny (*microsatellite stable*).

Tabela 14.

Podsumowanie rekomendacji dotyczących drugiej linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (wytyczne zagraniczne)

NCI 2023 [50]	ESGO/ESTRO/ESP 2020 [32, 34]	BGCS 2021 [46]	UpToDate (2022) [48]	ESMO 2022 [37]	SEOM-GEICO 2022 [49]	NCCN v.1.2023 [47]
Zalecenia dotyczące terapii systemowej (druga linia leczenia) – populacja ogólna						
<p>CTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna ± cisplatyna doksorubicyna/ cisplatyna/ paklitaksel <p>HTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> hydroksyprogesteron, medroksyprogesteron, megestrol. <p>Terapie biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ewerolimus, ridaforolimus, ewerolimus/ letrozol (C3) bewacyzumab (C3), bewacyzumab / temsryolimus. <p>W trakcie badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel/ karbopatylna ± metformina, inhibitory PI3K/mTOR, ewerolimus/ letrozol ± metformina, paklitaksel/ ifosfamid. 	<p>Brak standardu postępowania.</p> <p>Najbardziej aktywne leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna i paklitaksel (IV, C). <p>Ponowne leczenie platynami u pacjentek z długą przerwą pomiędzy nawrotem a wcześniejszym leczeniem platynami (IV, C)</p>	<p><u>Wcześniejsza terapia platynami ≥6 mies. temu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ponowne leczenie platynami (Grade C) <p><u>Wcześniejsza terapia platynami <6 mies. temu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> brak standardu postępowania (Grade D) 	<p><u>Wcześniejsza terapia platynami ≥6 mies. temu:</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ponowne leczenie platynami (karbopatylna /paklitaksel) <p>Alternatywne opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> HTH (octan megestrolu + tamoksyfen) lub monoterapia CTH (doksorubicyna, paklitaksel, liposomalna doksorubicyna) <p><u>Wcześniejsza terapia platynami <6 mies. temu:</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab + lenwatynib <p>Alternatywne opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> HTH (octan megestrolu + tamoksyfen) lub monoterapia CTH (doksorubicyna, paklitaksel, liposomalna doksorubicyna) 	<p>Brak standardu postępowania.</p> <p>Największą aktywność wykazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> Doksorubicyna (IV, C) i paklitaksel (IV, C) Mozna rozważyć ponowne leczenie pochodnymi platyn (IV, C) 	<p><u>Wcześniejsza terapia platynami ≥6 mies. temu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ponowne leczenie platynami (karbopatylna /paklitaksel) (V, C) 	<ul style="list-style-type: none"> cisplatyna/ doksorubicyna cisplatyna/ doksorubicyna/ paklitaksel cisplatyna karboplatyna doksorubicyna doksorubicyna liposomalna paklitaksel paklitaksel związany z albuminami topotekan bewacyzumab temsriolimus kabozatynib decetaksel ifosfamid (mięsak) ifosfamid/paklitaksel (mięsak) cisplatyna/ifosfamid (mięsak) <p>Pozostałe opcje: (patrz Tabela 12)</p> <p>HTH</p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> octan medroksyprogesteronu / tamoksyfen ewerolimus/letrozol <p>Pozostałe opcje: (patrz Tabela 12)</p>
Zalecenia dotyczące terapii immunologicznej (druga linia leczenia) – populacja dMMR / MSI-H						
Brak zaleceń.	Pembrolizumab	Inhibitory PD-1/PD-L1 (Grade B)	Pembrolizumab lub dostarlimab	Dostarlimab (III, B, MCBS 3 ^a) lub pembrolizumab + lenwatyn b (I, A, MCBS 4 ^a)	Pembrolizumab (II, B) lub dostarlimab (II, B)	Pembrolizumab (kat. 1) Dostarlimab (kat. 1) Awelumab Niwolumab

a) MCBS – skala wielkości korzyści klinicznej wg ESMO, skala od 1 do 5, gdzie wynik 4 i 5 oznacza znaczącą korzyść kliniczną

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51] w Polsce refundowane we wskazaniu rak endometrium są następujące substancje czynne:

- w ramach katalogu A:
 - goserelina,
 - octan medroksyprogesteronu (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji),
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
- w ramach katalogu CTH:
 - karboplatyna (C.6),
 - cisplatyna (C.11),
 - cyklofosfamid (C.13),
 - dakarbazyna (C.16),
 - doksorubicyna (C.20),
 - epirubicyna (C.23),
 - etopozyd (C.24),
 - fluorouracyl (C.26),
 - gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego) (C.28),
 - ifosfamid (C.31),
 - paklitaksel (C.47),
 - tamoksyfen (C.52),
 - winkrystyna (C.61),
 - winorelbina (C.63).

Zestawienie leków objętych w Polsce refundacją i dostępnych dla pacjentek z rakiem trzonu macicy przedstawiono w Aneksie (A.3).

W Polsce w terapii raka endometrium finansowane są również leczenie operacyjne oraz różne formy radioterapii jednak ze względu na specyfikę analizowanej populacji docelowej nie stanowią one przedmiotu rozważań w niniejszej analizie.

5. Rekomendacje finansowe

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Jemperli® (dostarlimab) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, przeszukano strony uznanych agencji HTA oraz instytucji ochrony zdrowia działających na terenie:

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

Stanowisko dotyczące finansowania dostarlimabu ze środków publicznych wydało 6 zagranicznych agencji HTA, tj. NICE, SMC, CADTH, HAS i IQWiG. Dostarlimab nie był przedmiotem oceny przez polską agencję, niemniej lek ten został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanym w dniu 25 lutego 2022 r [18].

W marcu 2022 r. została opublikowana ocena brytyjskiego NICE, zgodnie z którą dostarlimab jest rekomendowany w terapii pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczonych uprzednio CTH zawierającą platynę, jako opcja terapeutyczna w ramach funduszu *the Cancer Drugs Fund* [52]. Podobnie w Szkocji dostarlimab został dopuszczony do stosowania z zastrzeżeniem prowadzenia bieżącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu we wnioskowanej populacji oraz ponownej oceny, gdy będą dostępne pełne dane z badania GARNET oraz RUBY [11].

Pozostałe agencje, tj. CADTH, HAS, IQWiG i PBAC, odniosły się w sposób negatywny do finansowania dostarlimabu ze środków publicznych w przedmiotowej populacji pacjentek. Kanadyjska agencja CADTH zwróciła uwagę na wysoką niepewność dowodów z badania jednoramiennego i brak możliwości wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu względem komparatorów [53]. Podobnie, w opinii francuskiej agencji HAS wymieniono brak wymaganych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu (niepełne dane z badania jednoramiennego GARNET), przeprowadzenie nieodpowiedniego porównania pośredniego oraz toksyczność dostarlimabu [54]. Również niemiecka agencja IQWiG wskazała na brak dowodów na istnienie dodatkowych korzyści z zastosowania dostarlimabu [55]. W opinii australijskiej PBAC, dla poprawy wiarygodności oceny, niezbędne są dane z dłuższego okresu obserwacji [56] (Tabela 15).

Tabela 15.
Rekomendacje finansowe agencji HTA w sprawie finansowania dostarlimabu

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
NICE (Wielka Brytania)	warunkowa	16 marca 2022 r.	Dostarlimab jest rekomendowany w terapii uprzednio leczonego, zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H ^a w ramach <i>the Cancer Drugs Fund</i> , w ramach opcjonalnej, a nie dla rutynowej opieki. Wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Ponowna ocena planowana jest po 3 latach.	[52]
SMC (Szkocja)	warunkowa	7 marca 2022 r.	Dostarlimab został zaakceptowany, w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, z zastrzeżeniem przeprowadzenia ponownej oceny gdy będą dostępne pełne dane z toczącego się badania GARNET oraz dane z badania RUBY (badanie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego / nawrotowego raka endometrium, w którym dostarlimab stosowany jest w połączeniu z CTH – badanie w innej populacji niż rozważana populacja docelowa, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).	[11]
CADTH (Kanada)	negatywna	8 marca 2022 r.	Negatywna rekomendacja dotycząca finansowania dostarlimabu w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • Znaczna niepewność wyników przedstawionego badania GARNET wynikająca z metodyki badania (brak randomizacji, brak porównania z komparatorami, brak zaślepienia, mała liczebność próby, krótki okres obserwacji) • Brak możliwości porównania względnej skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu z komparatorami ze względu na znaczne ograniczenia porównania pośredniego przedstawionego przez wnioskodawcę. 	[53]
HAS (Francja)	negatywna	6 października 2021 r.	Negatywna rekomendacja dla refundacji dostarlimabu w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H z progresją po lub w trakcie CTH opartej na platynie. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • Bardzo wstępny charakter dostępnych danych dotyczących skuteczności, opartych głównie na wynikach jednoramiennego badania fazy I (GARNET), które nie spełnia minimalnych wymogów Komisji dotyczących dostarczenia formalnego dowodu na korzyści kliniczne ze stosowania dostarlimabu. • Brak bezpośredniego porównania dostarlimabu z dostępnymi terapiami (monochemioterapia, w szczególności doksorubicyną, topotekaniem itp.). Ponadto Komisja zwraca uwagę na słabości metodyczne przedstawionego porównania pośredniego. • Toksyczność dostarlimabu charakteryzująca się występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych u 34% pacjentek i zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 u 48,1% pacjentek. 	[54]

Agencja HTA	Rekomendacja	Data wydania	Szczegóły	Ref.
IQWiG (Niemcy)	nie udowodniono dodatkowej korzyści	2 grudnia 2021 r.	Nie udowodniono dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania dostarlimabu w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Analizy przedstawione przez firmę w celu porównania poszczególnych ramion na podstawie różnych badań nie są odpowiednie do oceny korzyści dostarlimabu. We wszystkich badaniach, które firma wykorzystwała do porównania z badaniem dla dostarlimabu brak było informacji na temat statusu MMR/MSI pacjentek. Oceniane populacje w tych badaniach były zatem niezgodne z populacją pacjentek z badania GARNET. Ponadto we wszystkich porównaniach przedstawionych przez firmę wdrożono nieodpowiednią terapię porównawczą i/lub nieodpowiednią metodę analityczną.	[55]
PBAC (Australia)	negatywna	marzec 2022	Negatywna rekomendacja dla refundacji dostarlimabu w terapii pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Uzasadnienie: <ul style="list-style-type: none"> • Dowody skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu pochodziły ze stosunkowo niewiele kiego, jednoramiennego badania, dla którego w czasie składania wniosku, dostępne były dane z niepełnego okresu obserwacji. • Porównania pośrednie przeprowadzone w ramach składanego wniosku budziły zastrzeżenia metodologiczne. • Stwierdzono niepewność co wielkości efektu dostarlimabu względem CTH oraz wysoką niepewność współczynnika ICER wynikającą z modelowania przeżycia całkowitego na podstawie niepewnych danych. 	[56]

a) Rejestracja w *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) uwzględniła kryterium progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę [57]. Również z dokumentacji NICE wynika, że rozważana populacja pacjentek jest zawężona do pacjentek z progresją w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę

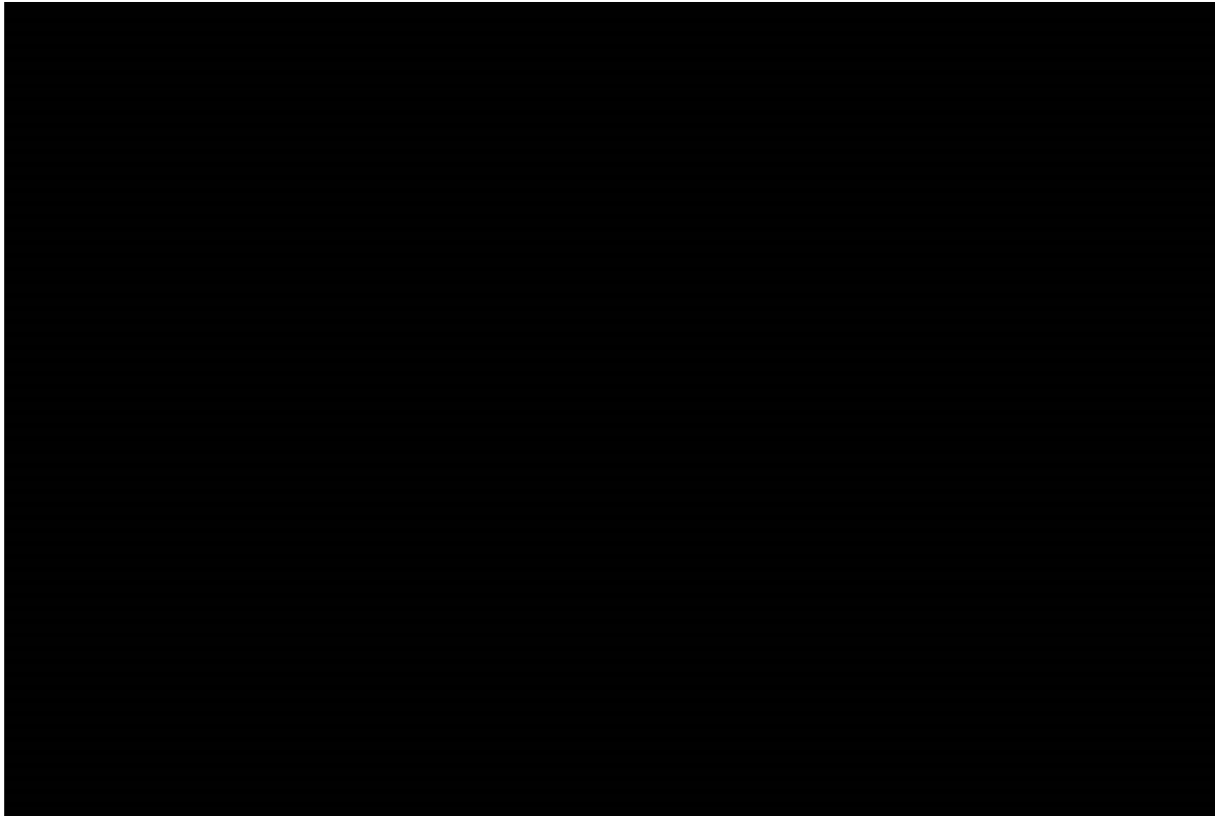
6. Praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2 [Redacted footnote text]



7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, w tym mięsakoraka) z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

UZASADNIENIE:

Proponowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Jemperli® przedstawionym w ramach charakterystyki produktu leczniczego [38]. Ponadto wskazana populacja docelowa jest zgodna z populacją uwzględnioną w badaniu klinicznym GARNET - w badaniu tym postać mięsakoraka stanowiła kryterium wykluczenia [59, 60].

7.2. Interwencja

Dostarlimab (Jemperli®) w monoterapii stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

UZASADNIENIE:

Zgodnie rejestracją EMA, dostarlimab w rozważanym wskazaniu stosowany jest w monoterapii. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zalecana dawka dostarlimabu wynosi 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności [38].

7.3. Komparatory

- **Najlepsza terapia standardowa – BSC**, rozumiana jako CTH lub hormonoterapia paliatywna – opierające się na wymienionych substancjach aktywnych:
 - paklitaksel
 - karboplatyna

- cisplatyna
- doksorubicyna
- ifosfamid
- octan megestrolu
- octan medroksyprogesteronu
- tamoksyfen

Stosowane w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce

UZASADNIENIE:

W świetle aktualnej praktyki klinicznej oraz statusu refundacyjnego, w warunkach polskich, w drugiej linii leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium nie ma obecnie dostępnych żadnych alternatywnych form terapii w stosunku do dostarlimabu. Obecnie, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej terapii platynami, u chorych najczęściej stosuje się CTH paliatywną, u nieznacznego odsetka chorych można zastosować hormonoterapię. Ponadto część chorych może zrezygnować z dalszego aktywnego leczenia, a więc odstąpić od prób leczenia przyczynowego i ograniczyć się do leczenia objawowego. Należy jednak podkreślić, że wśród pacjentek kwalifikujących się do aktualnie dostępnych form terapii (CHT, hormonoterapia) tylko marginalny odsetek rezygnuje z tej formy leczenia i pozostaje objętych wyłącznie postępowaniem objawowym, co zostało potwierdzone w przeprowadzonym badaniu ankietowym. Tym samym, na dalszych etapach analiz, ostatecznie odstąpiono od porównania z terapią objawową.

CTH paliatywna, hormonoterapia i leczenie objawowe są refundowane w Polsce [51]. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów [58] pokazało, że najczęściej stosowane postępowanie w Polsce w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę obejmuje [REDACTED]

Do refundowanych leków wchodzących w skład CTH lub hormonoterapii, należą: tamoksyfen, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, goserelina oraz cytostatyki – doksorubicyna, paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna, cyklofosfamid, cisplatyna, dakarbazyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna i winorelbina. Spośród nich, w drugiej linii leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium, rekomendowane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (PTGO 2023, NCCN 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2020) są schematy zawierające: doksorubicynę, paklitaksel, karboplatynę i cisplatynę. W związku z tym schematy zawierające wymienione substancje czynne stanowią w Polsce preferowaną opcję w leczeniu raka endometrium (w ramach BSC) i zostaną uwzględnione w gronie komparatorów w przedmiotowych analizach. Dodatkowo, mając na uwadze wytyczne PTOK (z 2013 roku), które pomimo daty wydania w dużej mierze wpływają na kształt aktualnej praktyki klinicznej, do grona komparatorów zaliczono także

ifosfamid oraz hormonoterapię z zastosowaniem octanu megestrolu, octanu medroksyprogesteronu oraz tamoksyfen. Podobne podejście przyjęto także w analizie AOTMiT na potrzeby oceny dostarlimabu, jako kandydata na listę leków TLI [18].

W gronie komparatorów nie będzie uwzględniany natomiast pembrolizumab, który pomimo, iż posiada wskazanie rejestracyjne w przedmiotowej populacji docelowej oraz jest rekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a więc nie stanowi terapii alternatywnej dla dostarlimabu w warunkach polskich.

Podobnie, do grona rozważanych komparatorów nie zakwalifikowano zabiegów chirurgicznych, czy radioterapii (w tym brachyterapii), gdyż zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w tak zdefiniowanej populacji docelowej, wspomniane formy leczenia nie mają już praktycznego zastosowania.

7.4. Punkty końcowe

- Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności – zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, w tym:
 - Odpowiedź na leczenie (obiektywna, częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby)
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie
 - Przeżycie całkowite
 - Przeżycie wolne od progresji
 - Jakość życia
- Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa

UZASADNIENIE:

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [61], ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

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

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe) [61].

Ocena terapii stosowanych w leczeniu onkologicznym obejmuje ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również ocenę jakości życia pacjentów poddanych leczeniu. W celu oceny skuteczności stosuje się punkty końcowe związane z przeżyciem pacjentów, progresją choroby oraz odpowiedzią

na leczenie. Obiektywną ocenę progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rakiem endometrium przeprowadza się w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST w wersji 1.1. z ewentualnymi modyfikacjami na potrzeby oceny terapii immunologicznej (irRECIST) [40].

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii analizowane są następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowaną terapią,
- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) – jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku powodujące zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, upośledzenie czynności, inwalidztwo lub powstanie wady lub choroby wrodzonej [62, 63].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które umożliwiają stosowanie ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych oraz klasyfikację danego zdarzenia do odpowiedniej grupy w skali 1–5 w zależności od stopnia jego nasilenia [63].

7.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją, a w przypadku ich braku badania eksperymentalne bez randomizacji (w tym także badania jednoramienne),
- Badania obserwacyjne (dot. efektywności rzeczywistej),
- Przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji i technologii opcjonalnych

8.1. Dostarlimab (Jemperli)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC40 [38].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1, hamującym interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do hamowania czynności limfocytów T (tj. proliferacji, produkcji cytokin i aktywności cytotoksycznej). Dostarlimab powoduje nasilenie odpowiedzi komórkowej ze strony limfocytów T, w tym reakcje immunologiczne, co skutkuje hamowaniem wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1 [38].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [38].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Jemperli® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę [38].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (trójsodowy cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-argininy chlorowodorek, chlorek sodu, polisorbitat 80) [38].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie dostarlimabem powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentek z rakiem endometrium. Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania produktu leczniczego Jemperli® w leczeniu raka endometrium (Tabela 16) [38].

Tabela 16.
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®

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

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności, która przewyższa korzyści z zastosowania. Podczas terapii leczenia raka endometrium dostarlimabem nie zaleca się zmniejszania jego dawki. W indywidualnych przypadkach lekarz prowadzący może jednak podjąć decyzję o odroczeniu podania dawki lub całkowitym odstawieniu produktu leczniczego, w sytuacji gdy bezpieczeństwo pacjenta, czy tolerancja leczenia są zagrożone [38].

Sposób podawania: Produkt Jemperli jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożyłnej. Lek należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożyłnej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Produktu leczniczego Jemperli nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego [38].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Identyfikowalność – wymagane jest zapisanie nazwy oraz nr serii podawanego produktu celem poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych;
- Immunologiczne działania niepożądane – mogą wystąpić w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, objawy mogą pojawić się także po zakończeniu leczenia. Immunologiczne działania niepożądane mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie terapii należy wykonywać biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby i tarczycy oraz obserwować pacjenta celem wczesnej identyfikacji i leczenia działań niepożądanych. W zależności od nasilenia działania niepożądanego, podejmowana jest decyzja o zaprzestaniu leczenia dostarlimabem i dalszym postępowaniu terapeutycznym;

- Immunologiczne zapalenie płuc – należy obserwować pacjenta celem wykrycia objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych należy potwierdzić diagnozę w badaniach radiologicznych i wdrożyć odpowiednie leczenie;
- Immunologiczne zapalenie okrężnicy – pacjentki powinny być monitorowane pod kątem objawów i odpowiednio leczone w przypadku wystąpienia immunologicznego zapalenia okrężnicy (modyfikacja leczenia dostarlimabem, kortykosteroidy, leki przeciwbiegunkowe);
- Immunologiczne zapalenie wątroby – w trakcie podawania dostarlimabu należy okresowo monitorować pacjenta pod kątem zmian czynności wątroby i wdrożyć odpowiednie postępowanie terapeutyczne w przypadku ich wystąpienia;
- Endokrynopatie immunologiczne – w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzyca typu 1. i niedoczynność nadnerczy, mogą rozwinąć się u pacjenta przyjmującego dostarlimab. Należy obserwować pacjenta pod kątem objawów i leczyć w sytuacji wystąpienia działań niepożądanych;
- Immunologiczne zapalenie nerek – ewentualne zmiany czynności nerek w trakcie leczenia dostarlimabem, powinny być wykryte, a sposób leczenia powinien zostać właściwie zmodyfikowany;
- Wysypka immunologiczna – w tym pemfigoid, może wystąpić podczas przyjmowania dostarlimab, dodatkowo opisywano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1; Należy zachować ostrożność w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu skórnych działań niepożądanych w historii pacjentki wcześniej leczonej innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi;
- Ból stawów o podłożu immunologicznym – należy potwierdzić w przypadku wystąpienia objawów, a następnie zmodyfikować leczenie dostarlimabem i podać kortykosteroidy;
- Inne immunologiczne działania niepożądane – m.in. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzycowa kwasica ketonowa. Dodatkowo istnieje ryzyko odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsnych. U pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych istnieje ryzyko zgonu i innych ciężkich powikłań;
- Reakcje związane z infuzją – w przypadku wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia;
- Z badania rejestracyjnego GARNET zostali wykluczeni pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 ; niekontrolowanymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, chorzy na inne nowotwory złośliwe w okresie ostatnich

2 lat, pacjentki z niedoborem odporności lub po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 7 dni, osoby z aktywnym zakażeniem HIV, zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia ogólnego w okresie ostatnich 2 lat, z wyłączeniem hormonalnego leczenia zastępczego, a także z chorobą śródmiąższową płuc w wywiadzie. Kryterium wykluczenia stanowiło także otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 14 dni [38].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie dostarlimabu wiązało się najczęściej z immunologicznymi działaniami niepożądanymi. W tabeli poniżej (Tabela 17) zamieszczono zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów. Profil bezpieczeństwa obserwowany u 129 pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H biorących udział w badaniu GARNET nie różnił się od profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów poddanych monoterapii w populacji ogólnej z zaawansowanymi lub nawrotowymi guzami litymi [38].

Tabela 17.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dostarlimabem [38]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Niedokrwistość ^a , niedoczynność tarczycy, nudności, biegunka, wymioty, świąd ^b , wysypka ^b , ból stawów, gorączka, zwiększenie aktywności transaminaz ^c ,
Często (≥1/100 do <1/10)	Nadczynność tarczyc, niedoczynność nadnerczy, nieinfekcyjne zapalenie płuc ^d , zapalenie okrężnicy ^e , zapalenie trzustki ^f , ból mięśniowy, dreszcze, reakcja związana z infuzją

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

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Ireland Limited [38].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Jemperli® nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [51].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Jemperli® został dopuszczony do obrotu na terenie UE na podstawie warunkowego pozwolenia wydanego w dniu 21 kwietnia 2021 r. Za podstawę rejestracji uznano wyniki badania jednoramiennego GARNET I fazy. Zgodnie z opinią EMA, poziom odpowiedzi

na leczenie dostarlimabem znacznie przewyższa ten obserwowany przy dostępnych opcjach leczenia w UE. Wstępne wyniki badania GARNET uważa się za obiecujące i potwierdzające korzyści kliniczne dostarlimabu. Można oczekiwać, że przełożą się one na poprawę przeżycia pacjentek z rakiem endometrium. Obserwowany profil bezpieczeństwa dostarlimabu jest akceptowalny. Zaplanowano coroczną aktualizację przeglądu dowodów naukowych dla dostarlimabu [14, 38, 64].

8.2. Pembrolizumab (Keytruda)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1. Kod ATC: L01FF02 [39].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem PD-1, a tym samym blokuje przyłączenie ligandów i wzmacnia odpowiedź immunologiczną limfocytów T [39].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [39].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

W raku endometrium:

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii [39].

Pembrolizumab 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 leczenia chirurgicznego lub radioterapii [39].

Szczegółowe informacje na temat pozostałych wskazań w nowotworach innych niż rak endometrium dostępne są w ChPL [39].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [39].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Doświadczony lekarz specjalista podejmuje decyzje o rozpoczęciu i kontroli terapii pembrolizumabem. Dorosłe pacjentki z rakiem endometrium mogą przyjmować pembrolizumab w zalecanej dawce 200 mg co 3 tyg. lub 400 mg co 6 tyg., we wlewie dożylnym trwającym 30 min. Leczenie można kontynuować do momentu wystąpienia potwierdzonej progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Keytruda. Modyfikacje leczenia w zależności od obserwowanych u pacjenta działań niepożądanych zostały szczegółowo opisane w ChPL. W przypadku działań niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem, należy odpowiednio przerwać podawanie jednego lub obydwu produktów leczniczych. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda i otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjenta [39].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Identyfikowalność – wymagane jest zapisanie nazwy oraz nr serii podawanego produktu celem poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych;
- Ocena ekspresji PD-L1 – istotny jest wybór zwalidowanej metody do oceny ekspresji PD-L1, aby uzyskany wynik był możliwie wiarygodny;
- Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego – istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym ADR prowadzących do zgonu. Należy potwierdzić etiologię obserwowanych objawów i wykluczyć inne przyczyny. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podejmowane jest decyzja o wstrzymaniu lub całkowitym zaprzestaniu leczenia pembrolizumabem;
- Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego – wskazana jest obserwacja pacjentów pod kątem objawów zapalenia płuc, a w przypadku podejrzenia, należy potwierdzić diagnozę w oparciu o wyniki badań radiologicznych płuc. Postępowanie zależne jest od stopnia reakcji i obejmuje leczenie kortykosteroidami i stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Keytruda lub całkowite wstrzymanie podawania tego produktu;
- Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego – istnieje ryzyko wystąpienia zapalenia jelita grubego, a nawet perforacji przewodu pokarmowego. Pacjenci leczeni pembrolizumabem powinni być monitorowani i odpowiednio leczeni, w zależności od stopnia nasilenia występującego działania niepożądanego;
- Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego – podczas leczenia pembrolizumabem należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i wdrożyć odpowiednie postępowanie zależne od stopnia nasilenia obserwowanego działania niepożądanego;
- Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego – parametry czynności nerek powinny być sprawdzane podczas terapii pembrolizumabem. W przypadku wystąpienia zaburzenia czynności nerek, w stopniu ≥ 2 należy podać kortykosteroidy i podjąć decyzje o wstrzymaniu leczenia

pembrolizumabem lub gdy obserwowane jest nasilenie stopnia 3 lub 4 – zakończyć podawanie leku;

- Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego – w tym niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzyca typu 1., cukrzycowa kwasica ketonowa, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy. Należy obserwować pacjentów, a w przypadku wystąpienia objawów wdrożyć odpowiednie postępowanie terapeutyczne. Może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej;
- Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego – wskazana jest obserwacja pacjentów, a w przypadku odnotowania objawów, należy potwierdzić ich etiologię i podjąć działania terapeutyczne, a także wstrzymać bądź zaprzestać podawania pembrolizumabu. Jeżeli w historii leczenia pacjenta wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy, należy starannie rozważyć podanie produktu leczniczego Keytruda;
- Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego – m.in. zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego. Postępowanie w przypadku wystąpienia innych ARD zależy od stopnia nasilenia i obejmuje wstrzymanie, bądź zaprzestanie przyjmowania pembrolizumabu oraz terapię korytkosteroidami;
- Działania niepożądane związane z przeszczepieniem – istnieje zwiększone ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. Dodatkowo u pacjentów leczonych wcześniej pembrolizumabem obserwowano powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych HSCT (ang. *Haematopoietic Stem Cell Transplant*), również po HSCT poprzedzającym podanie pembrolizumabu mogą wystąpić ARD, takie jak choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”. Należy każdorazowo ocenić stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wskazań do zastosowania produktu leczniczego Keytruda u biorców przeszczepu;
- Reakcje związane z infuzją dożylną – w tym nadwrażliwość i anafilaksja, postępowanie jest zależne od stopnia nasilenia ADR;
- Istnieją także specjalne ostrzeżenia związane z przyjmowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH oraz środki ostrożności specyficzne dla choroby, które zostały szczegółowo opisane w ChPL;
- Należy mieć na uwadze grupy pacjentów, które nie spełniły kryteriów włączenia do badań dla pembrolizumabu (wymienione m.in. w ChPL);

Istnieje obowiązek szczegółowego poinformowania pacjenta o ryzyku związanym z zastosowaniem produktu leczniczego Keytruda i przekazania pacjentowi właściwej karty ostrzeżeń [39].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Stosowanie pembrolizumabu wiązało się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18) [39].

Tabela 18.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia pembrolizumabem [39]

Częstość	Działania niepożądane	
	Pembrolizumab w monoterapii	Pembrolizumab w skojarzeniu z TKI
Bardzo często (>1/10)	niedokrwistość, niedoczynność tarczycy ^b , zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha ^g , nudności, wymioty, zaparcia, świąd ^k , wysypka ^l , bóle mięśniowo-szkieletowe ^o , ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk ^l , gorączka	infekcje dróg moczowych, niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zaburzenia smaku, nadcisnienie tętnicze, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha ^g , nudności, wymioty, zaparcia, wysypka ^l , świąd ^k , ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe ^o , zapalenie mięśni ^p , bóle kończyn, zmęczenie, astenia, obrzęk ^l , gorączka, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną ^a , nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca ^e (w tym migotanie przedsionków), nadcisnienie tętnicze, zapalenie płuc ^f , zapalenie jelita grubego ^h , suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne ^m , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo ⁿ , łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna, bóle kończyn, zapalenie mięśni ^p , zapalenie stawów ^r , objawy grypopodobne, dreszcze, 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	zapalenie płuc, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, reakcja związana z infuzją dożylną ^a , , niedoczynność kory nadnerczy ^c , nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy ^d , hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca ^e (w tym migotanie przedsionków), zapalenie płuc ^f , zapalenie jelita grubego ^h , zapalenie trzustki ⁱ , zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby ^j , ciężkie reakcje skórne ^m , zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, wysypka trądzikopodobna, łysienie, zapalenie stawów ^r , zapalenie nerek ^s , objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia

a) (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną i zespół uwalniania cytokin); b) (obrzęk śluzowaty); c) (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy); d) (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy i ostre zapalenie tarczycy); e) na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradykardii i tachykardii; f) (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym); g) (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu); h) (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit); i) (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym); j) (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby); k) (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych); l) (wysypka rumieniowa, wysypka okotłamiowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych); m) (uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥3.: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, rumień wielopostaciowy, żółtaczka, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka kroskowa, zmiany skórne, martwica skóry i wykwitły skórne na podłożu toksycznym); n) (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek); o) (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi); p) (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza); r) (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy); s) (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek); t) (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).

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V. [39].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Keytruda nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowej populacji pacjentów. Jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych:

- B.4. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego,
- B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej,
- B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi,
- B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka oraz programu lekowego,
- B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych [65–69].

8.3. CTH

8.3.1. Paklitaksel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe (taksany). Kod ATC: L01CD01 [70–73].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Paklitaksel należy do taksanów i wywiera działanie antymitotyczne, antagonistyczne wobec mikrotubuli, niezbędnych do prawidłowego podziału komórki [70–73].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [70–72].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Paklitaksel jest wskazany do stosowania w CTH:

- raka jajnika – I rzutu w skojarzeniu z cisplatyną oraz II rzutu;

- raka piersi – w leczeniu uzupełniającym, w leczeniu wstępnym w skojarzeniu z antracyklinami lub z trastuzumabem lub w monoterapii w zależności od wskazań;
- zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca – w skojarzeniu z cisplatyną;
- mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS – w stadium zaawansowanym, gdy uprzednia terapia antracyklinami liposomalnymi okazała się nieskuteczna [70–72].

Dokładny opis wskazań do zastosowania paklitakselu dostępny w ChPL [70–72].

Dodatkowo, paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, jest wskazany:

- w monoterapii przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności terapii I rzutu i którzy nie spełniają wskazań do standardowej terapii antracyklinami;
- w skojarzeniu z gemcytabiną, w terapii I rzutu, gruczolakoraka trzustki u dorosłych z przerzutami;
- w skojarzeniu z karboplatyną w terapii I rzutu, niedrobnokomórkowego raka płuc u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnego zabiegu chirurgicznego i/lub RTH [73].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (zwłaszcza na makroglicerolu rycynooleinian). Ciąża lub okres karmienia piersią. Neutropenia (liczba neutrofilów przed leczeniem $<1500/\text{mm}^3$) [70–73].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Jedynie doświadczony onkolog może zaordynować podanie paklitakselu w wyspecjalizowanym ośrodku. Powszechną praktyką jest premedykacja kortykosteroidami, lekami przeciwhistaminowymi i antagonistami receptora H_2 . Paklitaksel podawany jest i.v. przez filtr wewnętrzny z membraną o średnicy porów $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Zalecany sposób dawkowania w zależności od wskazań dostępny jest w ChPL [70–73].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości – natychmiast przerwać podanie paklitakselu i wdrożyć leczenie objawowe. Nie należy ponownie podawać pacjentowi paklitakselu;
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego – regularnie wykonywać morfologię krwi w trakcie trwania terapii i nie podawać paklitakselu pacjentom, u których liczba neutrofilów $<1500/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $<100\ 000/\text{mm}^3$ (w ChPL wyszczególniono odrębne wartości dla pacjentów z mięsakiem Kaposiego);
- Ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca – zalecane jest częste monitorowanie czynności życiowych, szczególnie podczas pierwszej godziny infuzji. Podczas leczenia

paklitakselem w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynności serca;

- Ciężka neuropatia obwodowa – zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych cyklach leczenia o 20%;
- Śródmiąższowe zapalenie płuc – ryzyko jest zwiększone przy stosowaniu paklitakselu w skojarzeniu z RTH;
- Zwiększone ryzyko toksyczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (może pojawić się zwiększona mielosupresja). Nie należy podawać paklitakselu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- Rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy – w czasie lub krótko po zakończeniu leczenia paklitakselem mogą pojawić się objawy ciężkiej lub uporczywej biegunki;
- Działanie teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne – konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji podczas i do 6 mies. po zakończeniu leczenia paklitakselem;
- Zawartość alkoholu – 393 mg alkoholu (etanolu) w 1 ml;
- Zawartość rycynooleinianu makrogoliglicerolu – może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości [70–73].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia paklitakselem [70–72]

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

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

STATUS REJESTRACYJNY

W Polsce dostępne są trzy produkty lecznicze, których substancja czynna jest paklitaksel oraz jeden produkt leczniczy, w którym paklitaksel występuje w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą – Abraxane (Tabela 20).

Tabela 20.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest paklitaksel [70–73]

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

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe oraz Paclitaxelum Accord są refundowane w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51]. Natomiast Abraxane jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.85. leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki [74].

8.3.2. Karboplatyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA02 [75–78].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Karboplatyna jest pochodną cisplatyny, działa poprzez indukowanie zmian w nadspiralnej konformacji DNA polegających na wytwarzaniu wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia syntezy DNA [75–78].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Przezroczysty do jasnożółtego roztwór do wstrzykiwań [75–78].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

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

- raka jajnika, pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowanym, podczas leczenia I rzutu, a także gdy wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne – w terapii II rzutu;
- drobnokomórkowego raka płuca [75–78].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (ocena korzyści względem ryzyka dla pacjenta), ciężkie zahamowanie czynności szpiku, krwawiące guzy, istotne klinicznie krwawienie, jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze, ciężka reakcja alergiczna na karboplatynę lub inne związki zawierające platynę w przeszłości, ciąża i okres karmienia piersią, zaburzenia słuchu [75–78].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Karboplatyna podawana jest i.v., pod kontrolą lekarza specjalisty, w dawce ustalonej w zależności od tego czy pacjent był wcześniej leczony, czy planowana jest monoterapia, czy leczenie w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi oraz z uwzględnieniem czynności nerek pacjenta. Opis dostępny w ChPL [75–78].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy – należy regularnie wykonywać morfologię krwi obwodowej podczas leczenia karboplatyną i co do zasady nie powtarzać podawania kolejnych kursów wstrzyknięć karboplatyny do czasu, gdy liczba leukocytów, neutrofilii i płytek krwi powróci do wartości prawidłowych;
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego – często obserwowana jest niedokrwistość, może wystąpić niedokrwistość hemolityczna, a nawet zespół hemolityczno-mocznicowy;
- Wtórna białaczka – może wystąpić po kilku latach od zakończenia leczenia karboplatyną;
- Choroba wątroby i dróg żółciowych – zalecana jest obserwacja pacjenta pod kątem zaburzeń czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego;
- Nefrotoksyczność – należy monitorować czynność nerek;
- Neurotoksyczność (obwodowy układ nerwowy) – szczególnie u pacjentów > 65 r.ż. i u wcześniej leczonych cisplatyną, zwykle ogranicza się do parestezji i zmniejszenia głębokich odruchów ścięgniastych;
- Ośrodkowy układ nerwowy/ słuch i wzrok – zaleca się przeprowadzanie rutynowych badań neurologicznych oraz badań słuchu. Karboplatyna może powodować skumulowaną ototoksyczność;
- Mutagenność i karcynogenność;
- Zespół rozpadu guza – należy obserwować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem tj. pacjentów ze zwiększoną proliferacją guza i wysoką podatnością na działanie środków cytotoksycznych;
- Reakcje nadwrażliwości – bardzo często mogą wystąpić reakcje alergiczne na karboplatynę, wymagające przerwania perfuzji i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego;

- Wpływ na przewod pokarmowy – zalecana jest premedykacja ze względu na działanie emetogenne karboplatyny;
- Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii – może przebiegać z drgawkami, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, splątaniem, utratą wzroku i innymi zaburzeniami widzenia i zaburzeniami neurologicznymi, rozpoznawany w oparciu o wynik rezonansu magnetycznego;
- Pacjenci w podeszłym wieku – większe ryzyko ciężkiej małopłytkowości oraz częstsze przypadki niewydolności nerek;
- Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek – należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów przyjmujących karboplatinę [75–78].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

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

Tabela 21.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia karboplatiną [75–78]

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

STATUS REJESTRACYJNY

W ramach CTH w Polsce, dostępne są cztery produkty lecznicze, które przedstawiono w tabeli (Tabela 22) ze wskazaniem podmiotu odpowiedzialnego i daty pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tabela 22.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest karboplatiną [75–78]

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

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Carbomedac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	16 listopada 2010 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Karboplatyna jest refundowana w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51].

8.3.3. Cisplatyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, związki platyny. Kod ATC: L01XA01 [79, 80].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania cisplatyny polega na wytwarzaniu wiązań krzyżowych między obydwojema niciami DNA, co w konsekwencji prowadzi do hamowania syntezy DNA [79, 80].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [79, 80].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym zaawansowanego lub przerzutowego:

- raka jąder,
- raka jajników,
- raka pęcherza moczowego,
- płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,
- niedrobnokomórkowego raka płuca,
- drobnokomórkowego raka płuca [79, 80].

Dodatkowo, cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub RTH [79, 80].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników produktu leczniczego w przeszłości, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia słuchu, zahamowanie czynności szpiku kostnego, odwodnienie, okres karmienia piersią, jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze, jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie [79, 80].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Cisplatyna podawana jest i.v., pod kontrolą lekarza specjalisty, w dawce ustalonej w zależności od tego czy planowana jest monoterapia, czy leczenie w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi, z uwzględnieniem czynności nerek pacjenta i utrzymaniem odpowiedniego nawodnienia. Opis dostępny w ChPL [79, 80].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Nefrotoksyczność – należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, mocznika w osoczu, klirens kreatyniny oraz stężenie magnezu, sodu, potasu i wapnia powinny być oznaczone przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym następnym podaniem), ze względu na ciężkie kumulacyjne działania nefrotoksyczne cisplatyny;
- Neuropatie – objawy parestezje, arefleksja oraz utrata czucia proprioceptywnego i odczuwanie wibracji, może mieć charakter nieodwracalny; zalecane jest badanie neurologiczne w regularnych odstępach czasowych;
- Ototoksyczność – objawy to m.in. szumy uszne i/lub utrata słuchu w zakresie wysokich częstotliwości
- Reakcje alergiczne – mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego;
- Czynność wątroby i morfologia krwi – zalecana jest regularna kontrola parametrów czynności wątroby i morfologii krwi;
- Działanie rakotwórcze – istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia ostrej białaczki po leczeniu cisplatyną;
- Reakcje w miejscu podania – zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu ze względu na wystąpienie ewentualnej infiltracji podczas podawania leku;
- Działanie teratogenne – konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów leczonych cisplatyną;
- Bezpłodność – może wystąpić po leczeniu cisplatyną;
- Zawartość sodu – zawiera 0,154 mmol (3,54 mg) sodu w 1 ml koncentratu [79, 80].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

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

Tabela 23.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia cisplatyną [79, 80]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, hiponatremia, gorączka
Często (≥1/100 do <1/10)	posocznica, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w elektrokardiografii (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

STATUS REJESTRACYJNY

W ramach CTH w Polsce, dostępne są dwa produkty lecznicze, które przedstawiono w tabeli wraz z podmiotem odpowiedzialnym i datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Tabela 24).

Tabela 24.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest cisplatyną [79, 80]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Cisplatinum Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	20 stycznia 2011 r.
Cisplatin-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	11 sierpnia 1994 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Cisplatyna jest refundowana w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.11 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51].

8.3.4. Dokсорubicyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

- Leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, kod ATC: L01DB01 [81];
- Antracykliny i substancje pochodne, kod ATC: L01DB01 [82];
- Antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB02 [83].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dokсорubicyna należy do cytotoksycznych antybiotyków antracyklinowych. Wywiera negatywny wpływ na syntezę DNA (głównie w tkankach o wysokiej aktywności proliferacyjnej). Mechanizm działania u ludzi nie został ostatecznie wyjaśniony. Opisywano m.in. interkalację zasad nukleinowych, zdolność do wbudowania w DNA, interakcję z topoiizomerazą II prowadzącą do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA, tworzenie reaktywnych postaci tlenu oraz wiązanie się z lipidami błony komórkowej [81–83].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, o barwie czerwonej [81–83].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Dokсорubicyna jest stosowana zwykle w schematach chemioterapeutycznych. Wskazania do stosowania dokсорubicyny obejmują leczenie **zaawansowanego lub nawrotowego raka trzonu macicy** oraz innych nowotworów złośliwych, w tym:

- raka drobnokomórkowego płuc,
- raka piersi,
- zaawansowanego raka jajnika,
- raka pęcherza moczowego (wówczas dokсорubicyna podawana jest dopęcherzowo),
- raka gruczołu krokowego,
- kostniakomięsaka,
- zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich u dorosłych pacjentów,
- mięsaka Ewinga,
- choroby Hodgkina,
- chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin's lymphoma),
- ostrej białaczki limfatycznej,
- ostrej białaczki szpikowej,
- zaawansowanego szpiczaka mnogiego,
- guza Wilmsa,
- raka tarczycy,
- zaawansowanego nerwiaka niedojrzałego,
- raka żołądka,
- pierwotnego raka wątrobowokomórkowego [81–83].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne antracykliny lub antracenediony. Dokсорubicyny nie należy stosować u pacjentów z długotrwałym zahamowaniem

czynności szpiku kostnego, ze zwiększoną skłonnością do krwawień, z ciężką niewydolnością wątroby lub mięśnia sercowego, po niedawno przeżytym zawale serca, z ciężką arytmia, a także z ostrymi zakażeniami lub z ciężkim zapaleniem jamy ustnej spowodowanym uprzednim podaniem CTH i/lub RHT. Dodatkowo, przeciwwskazaniem jest wcześniejsze leczenie maksymalnymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i/lub innymi antracyklinami i antracenodionami. Pacjentki w ciąży i w okresie karmienia piersią nie powinny przyjmować doksorubicyny [81–83].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dokсорubicyna podawana jest i.v., we wlewie trwającym przynajmniej kilka minut, pod nadzorem lekarza specjalisty. Sposób dawkowania zależy od tego czy dokсорubicyna podawana jest w monoterapii (zwykle 60–75 mg/m² powierzchni ciała, co 3 tyg.), czy w skojarzeniu z innymi lekami, a także od stanu ogólnego pacjenta (z uwzględnieniem wydolności wątroby) oraz od wcześniej stosowanego leczenia. Maksymalna dawka skumulowana dokсорubicyny wynosi 550 mg/ m² powierzchni ciała [81–83].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Rozpoczęcie i monitorowanie leczenia – konieczny jest nadzór przez doświadczonego lekarza. Zalecane jest wykonanie zdjęcia rentgenowskiego płuc i klatki piersiowej oraz przeprowadzenie elektrokardiografii, a następnie regularna kontrola czynności serca, kontrolowanie stanu jamy ustnej i gardła (leczenie dokсорubicyną należy odroczyć do momentu ustąpienia ostrych objawów działania toksycznego wcześniej stosowanych leków tj. zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość), właściwe jest także przeprowadzanie badań kontrolnych krwi;
- Kardiotoxyczność – wyróżnia się zdarzenia wczesne (inaczej ostre), które zwykle nie wymagają przerwania leczenia dokсорubicyną oraz zdarzenia późne (zwykle w ciągu 2–3 mies. po zakończeniu leczenia). W trakcie terapii należy regularnie monitorować frakcję wyrzutową lewej komory, a w przypadku pierwszych objawów zaburzeń czynności serca, niezwłocznie przerwać leczenie;
- Toksyczność hematologiczna – istnieje ryzyko supresji szpiku kostnego w następstwie podania dokсорubicyny. Wskazane jest wykonywanie badań hematologicznych i w razie konieczności, modyfikacja dawki leku. Zwykle obserwowana jest przemijająca leukopenia i/lub neutropenia. Może wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość;
- Wtórna białaczka – z fazą preleukemiczną lub bez, ryzyko jest zwiększone przy jednoczesnym przyjmowaniu innych leków uszkadzających DNA oraz w skojarzeniu z RTH, u pacjentów wcześniej leczonych dużymi dawkami antracyklin;
- Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego – działanie emetogenne, zapalenie błon śluzowych i/lub zapalenie jamy ustnej (zwykle ustępuje do 3. tyg. leczenia);
- Zaburzenia czynności wątroby – należy monitorować stężenie bilirubiny w surowicy krwi;

- Reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia/wynacznienie – dokсорubicynę należy podawać wyłącznie w bezpiecznym wstrzyknięciu dożylnym. Wynacznienie może skutkować miejscową martwicą. W przypadku wynacznienia, należy przerwać wlew i przy braku przeciwwskazań podać deksrazoksan;
- Zespół lizy guza – podanie dokсорubicyny może powodować szybki rozpad komórek nowotworowych, nasilony katabolizm puryn i hiperurykemię. Działania zapobiegawcze obejmują odpowiednie nawodnienie pacjenta, alkalizację moczu oraz podanie allopurinolu;
- Nasilenie toksyczności równocześnie przyjmowanych leków przeciwnowotworowych, a także RTH. Zgłaszano przypadki powikłań zakrzepowo-zatorowych;
- Niepłodność – obserwowano zanik miesiączki i przedwczesną menopauzę u kobiet, odradza się ciąży w trakcie i przez 6 mies. po zakończeniu leczenia dokсорubicyną. U mężczyzn dochodzi do oligospermii lub azospermii, można rozważyć konserwację (zamrożenie) nasienia przed rozpoczęciem leczenia;
- Szczepienia – należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów otrzymujących dokсорubicynę;
- Czerwone zabarwienie moczu – może wystąpić po podaniu dokсорubicyny i nie stanowi zagrożenia [81–83].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dokсорubicyną [81–83]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zakażenia, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, zapalenie błony śluzowej lub jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, łysienie, gorączka, osłabienie, dreszcze, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, nieprawidłowy zapis elektrokardiograficzny, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała ^a
Często (≥1/100 do <1/10)	posocznica, zapalenie spojówek, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia zatokowa, zapalenie przelyku, ból brzucha, pokrzywka, wysypka, nadmierna pigmentacja skóry, nadmierna pigmentacja paznokci, reakcja w miejscu wstrzyknięcia

a) Zgłaszano u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania otrzymujących dokсорubicynę w ramach leczenia uzupełniającego.

STATUS REJESTRACYJNY

W ramach CTH w Polsce, dostępne są produkty lecznicze wymienione w tabeli (Tabela 26) wraz z podmiotem odpowiedzialnym i datą wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Tabela 26.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest dokсорubicyna [81–83]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Adriblastina PFS	Pfizer Europe MA EEIG	20 grudnia 1999 r.
Doxorubicinum Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	11 marca 2011 r.
Doxorubicin-Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	20 lipca 1999 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Dokсорubicyna jest refundowana w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.20 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51].

8.3.5. Ifosfamid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki cytostatyczne, substancje alkilujące, kod ATC: L01AA06 [84].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ifosfamid wykazuje efekt cytotoksyczny niezależnie od fazy cyklu komórkowego. W organizmie, pod wpływem m.in. enzymów mikrosomalnych wątroby, ulega aktywacji do 4-hydroksy-ifosfamidu. Działanie polega na alkilacji, która powoduje rozpad mostków fosfodiestrowych oraz powstawanie wiązań krzyżowych, a w następstwie opóźnienie fazy G2 cyklu komórkowego [84].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [84].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Ifosfamid jest wskazany do stosowania w leczeniu skojarzonym:

- zaawansowanego raka jajnika,
- zaawansowanego raka jądra,
- drobnokomórkowego raka płuc,
- niedrobnokomórkowego raka płuc (również w monoterapii),
- mięsaka tkanek miękkich (również w monoterapii),
- mięsaka Ewinga,
- chłoniaka złośliwego nieziarniczego,

- ziarnicy złośliwej [84].

Dodatkowo, ifosfamid wskazany jest w monoterapii zaawansowanego raka szyjki macicy oraz w leczeniu objawowym zaawansowanego raka piersi [84].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, zapalenie pęcherza moczowego, niewydolność nerek, utrudniony odpływ moczu, ostre zakażenia, ciąża i laktacja [84].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Ifosfamid podawany jest i.v. w cyklach, pod nadzorem doświadczonego lekarza w dawkach ustalonych indywidualnie dla każdego pacjenta. Ifosfamid może być przyjmowany w dawkach frakcjonowanych lub we wlewie ciągłym. Konieczne jest jednoczesne podawanie płynu celem wymuszenia diurezy i zmniejszenia toksycznego działania na nabłonek pęcherza moczowego. Celem zapobiegania wystąpieniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, ifosfamid podawany jest w skojarzeniu z mesną [84].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia – w następstwie podania ifosfamidu dochodzi do zmniejszenia liczby leukocytów (zwykle w 2. tyg. po przyjęciu ifosfamidu liczba leukocytów jest najmniejsza). Należy regularnie monitorować morfologię krwi. W przypadku wystąpienia wskazań, można rozważyć zastosowanie leków pobudzających hematopoezę;
- Zaburzenia układu immunologicznego – wymagają ścisłej obserwacji;
- Zaburzenia psychiatryczne, toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy, neurotoksyczność – mogą wystąpić w ciągu kilku godzin lub kilku dni po pierwszym podaniu ifosfamidu. W większości przypadków ustępują w ciągu 48–72 godz. od zaprzestania przyjmowania leku. Jeżeli wystąpi encefalopatia, należy zaprzestać leczenie ifosfamidem;
- Kardiotoxyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca – ryzyko jest zależne od dawki, większe u pacjentów po RTH w okolicy serca i po leczeniu antracyklinami. Podczas terapii ifosfamidem, wskazane jest regularne kontrolowanie stężeń elektrolitów;
- Zaburzenia żołądka i jelit – zalecana jest szczególnie higiena jamy ustnej oraz podanie środków przeciwwymiotnych;
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – jeżeli u pacjenta rozpoznano niewydolność wątroby, należy każdorazowo ocenić ryzyko związane ze stosowaniem ifosfamidu, Zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do zmniejszonej aktywacji ifosfamidu i zwiększonego powstawania

metabolitu o toksycznym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy i nerki. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza;

- Toksyczne działanie na nerki i nabłonek pęcherza moczowego – czynność kłębuszków i kanalików nerkowych należy oceniać przed i w trakcie leczenia, a także regularnie monitorować parametry biochemiczne (w tym fosfor, potas) w surowicy i moczu. Analizę moczu należy wykonać przed podaniem każdej dawki ifosfamid. Ryzyko uszkodzenia nerek i nabłonka pęcherza moczowego wzrasta przy podaniu dużych, kumulacyjnych dawek ifosfamid. Uszkodzenie kanalików może ujawnić się w trakcie terapii albo w ciągu kilku miesięcy lub nawet lat od zakończenia leczenia. Toksycznemu działaniu na nabłonek pęcherza moczowego można przeciwdziałać podając profilaktycznie mesnę i płyny celem wymuszenia diurezy. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, należy każdorazowo ocenić zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem ifosfamid;
- Toksyczne działanie na płuca – istnieje ryzyko niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc;
- Wtórne nowotwory – istnieje ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych nawet po kilku latach od zakończenia CTH;
- Choroba wenookluzyjna wątroby – odnotowywano występowanie choroby wenookluzyjnej wątroby po CTH zawierającej ifosfamid;
- Genotoksyczność;
- Wpływ na płodność – u pacjentek leczonych ifosfamidem obserwowano zanik miesiączki, z kolei u mężczyzn odnotowano przypadki oligospermii lub azospermii;
- Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, wrażliwość krzyżowa na oksazafosforynę;
- Zaburzenia gojenia ran;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – nie występuje niebezpieczeństwo uszkodzenia tkanki w miejscu podania poza naczynie, gdyż ifosfamid aktywowany jest w wątrobie. Należy jednak przerwać wlew i odciągnąć płyn, który trafił poza naczynie, przemyć roztworem soli fizjologicznej i unieruchomić kończynę;
- Badania diagnostyczne – niezbędne jest monitorowanie stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą i odpowiednia modyfikacja dawek leków przeciwcukrzycowych [84].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ifosfamidem [84]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	leukopenia ^a , neutropenia, trombocytopenia ^b , niedokrwistość ^c , mielosupresja, encefalopatia, ospałość, nudności/wymioty, łysienie, hematuria, mikrohematuria, zaburzenia czynności nerek ^e , strukturalne uszkodzenie nerek, gorączka
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenie, zmniejszony apetyt, kwasica metaboliczna, hepatotoksyczność ^d , krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, makrohemia, nefropatie, zaburzenia kanalikowe, zaburzenia spermatogenezy, zapalenie żył ^f , gorączka neutropeniczna ^g , zmęczenie, złe samopoczucie

a) Zgłaszano następujące działania niepożądane przy leukopenii: neutropenia, granulocytopenia, limfopenia oraz pancytopenia; b) powikłaniem trombocytopenii może być krwawienie. Odnotowano przypadki krwawienia prowadzącego do zgonu; c) obejmuje przypadki zgłoszone jako niedokrwistość oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny/hematokrytu; d) odnotowano hepatotoksyczność w postaci wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, tj. aminotransferazy alaninowej w surowicy, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy i dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczkę, zespołu wątrobowego; e) odnotowano zaburzenia czynności nerek objawiające się niewydolnością nerek (w tym ostra niewydolność nerek, nieodwracalna niewydolność nerek; odnotowano skutki śmiertelne), zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy, zwiększeniem stężenia azotu mocznikowego, zmniejszeniem klirensu kreatyniny, kwasicą metaboliczną, bezmoczem, skąpomoczem, cukromoczem, hiponatremią, mocznicą, zwiększeniem klirensu kreatyniny. Odnotowano strukturalne uszkodzenie nerek objawiające się w formie ostrej martwicy kanalików nerkowych, uszkodzenia mięszu nerkowego, enzymurii, waleczkomoczu, białkomoczu; f) obejmuje przypadki zgłoszone jako zapalenie żył i podrażnienie ścian żylnych; g) częstość gorączki neutropenicznej: obejmuje przypadki zgłoszone jako gorączka granulocytopeniczna.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o. [84]

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 1981 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Holoxan jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu CTH, m.in. we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy, zgodnie z załącznikiem C.31 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51].

8.4. Hormonoterapia

8.4.1. Octan megestrolu

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Hormony i ich pochodne. Progestageny, kod ATC: L02AB01 [85–88].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Octan megestrolu wykazuje działanie gestagenne, hamuje owulację, poprawia łaknienie. Mechanizm działania przeciwnowotworowego nie został do końca wyjaśniony, może polegać na hamowaniu wytwarzania gonadotropin przez przysadkę [85–88].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna [85–88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Octan megestrolu jest wskazany do stosowania w braku łaknienia lub w przypadku utraty masy ciała będącej wynikiem choroby nowotworowej lub zespołu nabytego niedoboru odporności [85–88].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciąża i okres laktacji [85–88].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Octan megestrolu jest podawany doustnie. Dawkowanie u pacjentów dorosłych to zazwyczaj 400–800 mg. Zalecana jest kontynuacja leczenia przez co najmniej 2 miesiące [85–88].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Przeciwwskazaniem do zastosowania octanu megestrolu jest okres ciąży, ze względu na ryzyko uszkodzenia płodu. Nie należy także przyjmować octanu megestrolu w okresie laktacji, ze względu na ryzyko działań niepożądanych u noworodka;
- Zaprzeszanie przyjmowania leku – powinno odbywać się stopniowo;
- Zakrzepowe zapalenie żył w wywiadzie – zalecana ostrożność w przypadku decyzji o stosowaniu octanu megestrolu;
- Cukrzyca w wywiadzie – obserwowano zwiększone zapotrzebowanie na insulinę;
- Ryzyko rozwoju nowotworów po zastosowaniu octanu megestrolu – nie zostało potwierdzone;
- Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży – nie jest znane;
- Zawartość etanolu, sacharozy, maltitolu – w zależności od produktu [85–88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia octanem megestrolu [85–88]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	–
Często (≥1/100 do <1/10)	nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, wysypka, krwawienia z macicy, impotencja, osłabienie, ból, obrzęki

STATUS REJESTRACYJNY

Dostępne w Polsce produkty lecznicze, których substancją czynną jest octan megestrolu przedstawiono w tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest octan megestrolu [85–88]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Megace	Bausch Health Ireland Limited	2 września 1999 r.
Cachexan	Polfarmex S.A.	25 lipca 2006 r.
Megalia	Vipharm S.A.	29 kwietnia 2004 r.
Megastril	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	16 sierpnia 2011 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. octan megestrolu jest refundowany we wskazaniu nowotwory złośliwe [51].

8.4.2. Octan medroksyprogesteronu

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

- Produkt leczniczy Provera należy do grupy farmakoterapeutycznej: hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny, kod ATC: G03DA02 [89];
- Produkt leczniczy Depo-Provera należy do grupy farmakoterapeutycznej: hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego, kod ATC: G03AC06 [90].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Octan medroksyprogesteronu jest progestagenem, który ma właściwości antyestrogenowe (indukcja enzymatyczna reduktazy wątrobowej, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi obwodowej, zmniejszenie konwersji androgenów do estrogenów), właściwości antygonadotropowe (hamuje wydzielanie gonadotropin przysadkowych) oraz właściwości antykortykotropowe (hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego i hydrokortyzonu) [89, 90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Produkt leczniczy Provera jest dostępny w postaci tabletek 5 mg i 10 mg [89];
- Produkt leczniczy Depo-Provera jest dostępny w postaci zawiesiny do wstrzykiwań [90].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Octan medroksyprogesteronu w tabletkach, jest stosowany przy wtórnym braku miesiączki, krwawieniach czynnościowych z macicy spowodowanych zaburzeniem równowagi hormonalnej, u kobiet z endometriozą oraz celem przeciwdziałania rozrostowi endometrium u kobiet przyjmujących estrogeny [89]. Z kolei wskazaniem do stosowania octanu medroksyprogesteronu w postaci do wstrzykiwań jest antykoncepcja [90].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża, podejrzenie ciąży lub diagnostyka ciąży, krwawienia z dróg rodnych lub moczowych o nieustalonej przyczynie, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu w wywiadzie, ciężka niewydolność wątroby, rozpoznanie lub podejrzenie hormonozależnego nowotworu złośliwego piersi lub narządu rodnego, poronienie zatrzymane [89, 90].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

- Produkt leczniczy Provera podawany jest doustnie w dawkowaniu ustalonym przez lekarza w zależności od wskazań [89];
- Produkt leczniczy Depo-Provera podawany jest domięśniowo, zalecana dawka wynosi 150 mg, co 3 miesiące [90].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Nadwrażliwość na steroidy (inne niż octan medroksyprogesteronu) – należy zachować szczególną ostrożność;
- Nieoczekiwane krwawienie z dróg rodnych – wymaga diagnostyki;

- Zatrzymanie płynów – należy zachować ostrożność u pacjentek z padaczką, migreną, astmą, zaburzeniami czynności serca lub nerek i innymi schorzeniami współistniejącymi, w przypadku których retencja płynów może mieć negatywny wpływ;
- Depresja w wywiadzie – zalecana obserwacja, istnieje ryzyko wystąpienia objawów depresji przedmiesiączkowej;
- Zmniejszenie tolerancji glukozy – zalecana jest szczególna obserwacja pacjentek z cukrzycą leczonych octanem medroksyprogesteronu;
- Badanie histopatologiczne wycinka błony śluzowej trzonu macicy lub wycinka z kanału szyjki macicy – należy poinformować histopatologa o przyjmowaniu octanu medroksyprogesteronu;
- Obniżenie steroidów i gonadotropin oznaczanych w osoczu i/lub moczu, obniżenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe;
- Ryzyko obrzęku tarczy nerwu wzrokowego lub stwierdzenia zmian w naczyniach siatkówki – w przypadku utraty wzroku, wystąpienia wytrzeszczu, podwójnego widzenia lub migreny należy przerwać podawanie leku;
- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie – nie zaleca się przyjmowania octanu medroksyprogesteronu;
- Zaburzenia układu krążenia – u kobiet po menopauzie przyjmujących octan medroksyprogesteronu obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych;
- Wpływ na gęstość mineralną kości – pacjentkom przyjmującym octan medroksyprogesteronu zaleca się równoczesne przyjmowanie wapnia i witaminy D;
- Rak piersi – istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących estrogeny w skojarzeniu z progestagenami w ramach hormonoterapii przez kilka lat. Ryzyko rozwoju raka jajnika w przeprowadzonych badaniach nie było znamienne statystycznie;

Otępienie – nie zaleca się stosowania hormonoterapii w celu zapobiegania otępieniu lub łagodnym zaburzeniom funkcji poznawczych u kobiet [89, 90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia octanem medroksyprogesteronu [89, 90]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	bóle głowy, nudności, nieprawidłowe krwawienie z macicy (nieregularne, nadmierne obfite, zbyt skąpe, plamienie miesiączkowe),

Częstość	Działania niepożądane
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	nadwrażliwość na lek, depresja, bezsenność, nerwowość, zawroty głowy, łysienie, trądzik, pokrzywka, świąd, wydzielina z szyjki macicy, bolesność piersi, tkliwość piersi, gorączka, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^a , utrzymująca się atrofia/wgłębienie w miejscu wstrzyknięcia ^a , zwiększenie masy ciała

a) Dotyczy octanu medroksyprogesteronu w postaci do wstrzykiwań.

STATUS REJESTRACYJNY

Dostępne w Polsce produkty lecznicze, których substancją czynną jest octan medroksyprogesteronu, zestawiono w tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest octan medroksyprogesteronu [89, 90]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Provera	Pfizer Europe MA EEIG	18 stycznia 1993 r.
Depo-Provera	Pfizer Europe MA EEIG	8 maja 1998 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r., produkt leczniczy Provera w tabletkach jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, a produkt Depo-Provera w postaci do wstrzykiwań w raku piersi i w raku trzonu macicy [51].

8.4.3. Tamoksyfen

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki stosowane w terapii hormonalnej, antagoniści hormonów i ich pochodne, antyestrogeny, kod ATC: L02BA01 [91, 92].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tamoksyfen, na poziomie guza, wykazuje działanie głównie poprzez zapobieganie wiązania się estrogenów z receptorem estrogenowym, tym samym ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów [91, 92].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tamoksyfen dostępny jest w postaci białych lub szarawo-białych tabletek [91, 92].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Tamoksyfen jest wskazany w leczeniu raka piersi [91, 92].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia. Tamoksyfenu nie należy podawać kobietom w ciąży, ani dzieciom [91, 92].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Tamoksyfen przyjmowany jest doustnie, zazwyczaj w dawce 20–40 mg. Sposób leczenia ustala i kontroluje doświadczony lekarz onkolog [91, 92].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Ciężkie, niepożądane reakcje skórne – w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, w przypadku wystąpienia takiej reakcji skórnej należy przerwać podawanie produktu leczniczego i nie wznawiać terapii tamoksyfenem;
- Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie – istnieje ryzyko wywołania lub zaostrzenia objawów;
- Pacjentki przed menopauzą – istnieje ryzyko zahamowania miesiączkowania;
- Zmiany w błonie śluzowej macicy, mięśniaki macicy – u pacjentek leczonych tamoksyfenem obserwowano ze zwiększoną częstością;
- Występowanie pierwotnych nowotworów innych niż nowotwór drugiej piersi lub błony śluzowej macicy – obserwowano u pacjentek leczonych tamoksyfenem z powodu raka piersi, nie ustalono związku przyczynowo skutkowego pomiędzy występowaniem tych nowotworów, a podawaniem tamoksyfenu;
- Żyłny zespół zakrzepowo-zatorowy – istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia żylnego zespołu zakrzepowo-zatorowego przy przyjmowaniu tamoksyfenu. Należy ocenić korzyści w stosunku do ryzyka przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia tamoksyfenem;
- Zabieg chirurgiczny i unieruchomienie – należy każdorazowo ocenić ryzyko oraz wdrożyć profilaktyczne postępowanie przeciwzakrzepowe;
- Zawartość laktozy – produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [91, 92].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia tamoksyfenem [91, 92]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	zatrzymanie płynów, uderzenia gorąca, nudności, wysypka skórna, krwawienia z dróg rodnych, upławy, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, zmęczenie
Często (≥1/100 do <1/10)	włókniako-mięśniaki macicy, anemia, reakcje nadwrażliwości, incydenty niedokrwienia mózgu, bóle głowy, zamroczenia, zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku), zaćma, retinopatia, wymioty, biegunka, zaparcia, zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, łysienie, kurcze mięśni nóg, bóle mięśni, świąd sromu, zmiany endometrium (w tym hiperplazja i polipy), zwiększenie stężenia triglicerydów, incydenty zakrzepowe (w tym zakrzepica żył głębokich, zakrzepica naczyń drobnych i zator tętnicy płucnej), przemijająca niedokrwistość, hiperkalcemia u pacjentów z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia, oszłomienie

STATUS REJESTRACYJNY

Dostępne w Polsce produkty lecznicze, których substancja czynna jest tamoksyfen, zestawiono w tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest tamoksyfenem [91, 92]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu
Tamoxifen-EGIS	Egis Pharmaceuticals PLC	2 lipca 1998 r.
Tamoxifen Sandoz	Sandoz GmbH	8 sierpnia 1994 r.

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Tamoxifen-EGIS jest refundowany w ramach CTH (kod załącznika C.52) oraz we wskazaniu nowotwory złośliwe, Tamoxifen Sandoz jest finansowany ze środków publicznych we wskazaniu nowotwory złośliwe zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [51].

9. Bibliografia

1. GLOBOCAN 2020. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (11.4.2022).
2. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (wybrano filtry typ nowotworu: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.6.2022).
3. Uterine Cancer: Statistics. Dostęp: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics> (22.4.2022).
4. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J. (2013) Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf.
5. Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L, Bidziński M, Jach R, Misiek M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Mądry R, Sawicki W, Wicherek Ł, Basta A. (2017) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology* 15(1):34–44.
6. Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. (2002) A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 87(3):247–251.
7. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. (2002) Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 20(9):2360–2364.
8. Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, Rose PG. (2006) Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 103(2):523–526.
9. Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. (2008) A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 111(1):22–26.
10. Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, DiSilvestro P, Alvarez RD. (2009) Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *JCO* 27(19):3104–3108.
11. Scottish Medicines Consortium - Dostarlimab (Jemperli). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/> (21.4.2022).
12. NICE. (2022) Single Technology Appraisal - Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. Appraisal Committee Meeting – 2 November 2021, 1st Committee meeting. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/documents/committee-papers>.
13. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:e1807929.
14. Assessment report - Jemperli International non-proprietary name: dostarlimab. Procedure No. EMEA/H/C/005204/0000. European Medicines Agency Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouelian V, Boni V, Duska L, Ghahande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath III C, i in. (2022) Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 10(1):e003777.
16. Jemperli. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jemperli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (23.6.2022).
17. (2023) FDA grants regular approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-endometrial-cancer> (16.2.2023).

18. (2022) AOTMiT | Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę | Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 12/2022. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf (14.3.2022).
19. (2022) Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> (13.7.2022).
20. Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidzinski M, Sawicki W. (2023) The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *JCM* 12(4):1480.
21. Huvila J, McAlpine J. Endometrial cancer: Pathology and classification - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification>.
22. Trzon macicy - Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/rak-trzonu-macicy/> (27.10.2021).
23. Klemba A, Kukwa W, Bartnik E, Krawczyk T, Ścińska A, Golik P, Czarnecka AM. (2008) [Molecular biology of endometrial carcinoma]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 62:420–432.
24. Blecharz P, Szymański P. Rak endometrium - Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/99421> (27.10.2021).
25. Śmigiel R, Stembalska A, Stal A, Jonkisz A, Trusewicz A, Dobosz T, Grzebieniak Z, Szaśiadek M. (2006) The microsatellite instability in patients with colon cancer treated in Lower Silesia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 15:29–36.
26. Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. (2014) Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Wars)* 10(1):70–76.
27. Wojciechowska U, Kościńska B, Nowaczyk M. (2007) Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób dla Onkologii. Trzecia edycja. Centrum Onkologii – Instytut Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/ICD_O_3_PL.pdf.
28. Władysiuk M, Chudecka-Glaz A, Łacko A, Nowakowski A, Kostrzewska K, Jakubiak R, Plisko R. (2021) Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne. Warszawa.
29. Zuchnicka R, Pańtak P, Chrobak A, Jasiak-Rysz P, Gad B. (2022) Analiza wpływu na budżet. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
30. Chen L, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening>.
31. Mirza MR. *Management of Endometrial Cancer*. 2020.
32. Piątek S, Szewczyk G, Jalinik K, Sobiczewski P, Bidziński M. (2021) Postępowanie w raku trzonu macicy z uwzględnieniem klasyfikacji molekularnej — zalecenia ESGO/ESTRO/ESP 2020. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 6(1):1–8.
33. Grosman-Dziewiszek P, Dziegiel P, Zabel M. (2011) Zaburzenia ekspresji genów w raku endometrium jako cel terapii. *Ginekologia Polska* 82(4):.
34. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, i in. (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 31(1):.
35. Mathews C, Im E, Alfaya L, Travers K, Gibson CJ. (2019) Review of evidence for predictive value of microsatellite instability/mismatch repair status in response to non-anti-PD-(L)1 therapies in patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *Poster presented at the Society for Immunotherapy of Cancer 34th Annual Meeting, 2019P138*.
36. Santaballa A, Matias-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gomez C, Gorostidi M, Gutierrez M, Gonzales-Martin A. (2017) SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clinical and Translational Oncology* 20:29–37.
37. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzber CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N. (2022) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* S0923753422012078.
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf (6.4.2022).

39. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (15.6.2022).
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
41. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. (2000) Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The Lancet* 356(9227):373–378.
42. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J. (1997) Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the european lung cancer working party. *European Journal of Cancer* 33(14):2326–2332.
43. Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, Thomas ZM, French P, Lin BK, Sashegyi A, Wolf J, Yang JC-H, Drilon A. (2022) Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. *ESMO Open* 7(2):100398.
44. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. (2018) Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *BJR* 91(1084):20170457.
45. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research* 15(23):7412–7420.
46. Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie A. (2021) British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. Dostęp: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2021/11/British-Gynaecological-Cancer-Society-v13-for-website-with-figure1.pdf>.
47. National Comprehensive Cancer Network. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Uterine Neoplasms. Version 1.2023. Dostęp: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (7.2.2023).
48. Campos S, Cohn D. (2022) Treatment of metastatic endometrial cancer - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-endometrial-cancer>.
49. Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. (2022) SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 24(4):625–634.
50. NCI. (2023) Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, Treatment of Stage III, Stage IV, and Recurrent Endometrial Cancer. Dostęp: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq#_380_toc (6.2.2023).
51. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (7.2.2023).
52. NICE. (2022) Technology appraisal guidance: Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802] Final appraisal document. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10670/documents/final-appraisal-determination-document> (14.3.2022).
53. dostarlimab | CADTH Reimbursement Recommendation. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0263%20Jemperli%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20March%2031%2C%202022.pdf> (21.4.2022).
54. (2021) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jemperli (dostarlimab). HAS Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19308_JEMPERLI_PIC_AVIS%20Def_CT19308.pdf.
55. (2021) IQWiG. [A21-84] Dostarlimab (endometrial cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-84.html> (21.12.2021).
56. PBAC. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting; Dostarlimab: Solution concentrate for I.V. infusion 500 mg in 10 mL; Jemperli®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/dostarlimab-solution-concentrate-for-iv-infusion-500-mg-in-10-mL-Jemperli> (6.2.2023).
57. Parsons L. (2021) GSK's PD-1 inhibitor Jemperli approved in the UK. text, PharmaTimes Media Limited Dostęp: https://www.pharmatimes.com/news/gsk_pd-1_inhibitor_jemperli_approved_in_the_uk_1371276 (22.12.2021).
58. Leczenie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium – populacja chorych oraz praktyka kliniczna w Polsce. Badanie ankietowe - kwiecień 2021.

59. Tesaro, Inc. (2021) A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02715284> (16.11.2021).
60. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, Barretina-Ginesta M-P, Moreno V, Gravina A, Abdeddaim C, Banerjee S, Guo W, Danaee H, Im E, Sabatier R. (2020) Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6(11):1766–1772.
61. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (1.3.2020).
62. Oncology Clinical Trials. Safety endpoints in cancer clinical trials. Dostęp: <https://www.genentechoncology.com/clinical-trials.html> (17.12.2021).
63. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60 (17.12.2021).
64. Jemperli (dostarlimab) - An overview of Jemperli and why it is authorised in the EU. European Medicines Agency Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jemperli-epar-medicine-overview_en.pdf.
65. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.4. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (24.2.2023).
66. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (24.2.2023).
67. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (24.2.2023).
68. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (24.2.2023).
69. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (24.2.2023).
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic> (12.4.2022).
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel-Ebewe. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
73. Charakterystyka Produktu Leczniczego Abraxane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pl.pdf (12.4.2022).
74. Ministerstwo Zdrowia. Program lekowy B.85. Leczenie pacjentów z gruczolakorakiem trzustki. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (24.2.2023).
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
76. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin-Ebewe. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic> (12.4.2022).
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.4.2022).

81.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Doxorubicin-Ebewe.	Dostęp:
82.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Doxorubicinum Accord.	Dostęp:
83.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Adriablastina PFS.	Dostęp:
84.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Holoxan.	Dostęp:
85.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Cachexan.	Dostęp:
86.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Megace.	Dostęp:
87.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Megalia.	Dostęp:
88.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Megastril.	Dostęp:
89.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Provera.	Dostęp:
90.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Depo-Provera.	Dostęp:
91.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Tamoxifen-EGIS.	Dostęp:
92.	Charakterystyka https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (12.4.2022).	Produktu	Leczniczego	Tamoxifen Sandoz.	Dostęp:

10. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja raka endometrium w oparciu o zmiany na poziomie molekularnym zaproponowana przez ekspertów TCGA [21].....	13
Tabela 2.	Klasyfikacja nowotworów złośliwych trzonu macicy zgodnie z ICD-10 [27].....	14
Tabela 3.	Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2019 – dane KRN [2].....	16
Tabela 4.	Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2019 – dane KRN [2].....	17
Tabela 5.	Chorobowość raka endometrium (ICD-10 C54)	18
Tabela 6.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (2009 r.).....	20
Tabela 7.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem.....	21
Tabela 8.	Grupy prognostyczne raka endometrium.....	22
Tabela 9.	5-letnie przeżycie pacjentek z rakiem endometrium w zależności od stopnia zaawansowania FIGO 2009	22
Tabela 10.	Porównanie definicji różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie [40, 44, 45].....	27
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej	28
Tabela 12.	Terapie zalecane przez NCCN w przypadku nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium z uwzględnieniem poziomu dowodów naukowych dla różnych kategorii [47].....	29
Tabela 13.	Zalecenia PTGO 2023 dotyczące leczenia zaawansowanego / przerzutowego raka endometrium [20]	32
Tabela 14.	Podsumowanie rekomendacji dotyczących drugiej linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (wytyczne zagraniczne).....	34
Tabela 15.	Rekomendacje finansowe agencji HTA w sprawie finansowania dostarlimabu	37
Tabela 16.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®	46
Tabela 17.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dostarlimabem [38]	48
Tabela 18.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia pembrolizumabem [39]	52
Tabela 19.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia paklitakselem [70–72].....	55
Tabela 20.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest paklitaksel [70–73]	56
Tabela 21.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia karboplatiną [75–78]	58
Tabela 22.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest karboplatiną [75–78]	58
Tabela 23.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia cisplatyną [79, 80].....	61
Tabela 24.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest cisplatyną [79, 80]	61
Tabela 25.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia doksorubicyną [81–83]	64
Tabela 26.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest doksorubicyna [81–83]	65
Tabela 27.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia ifosfamidem [84]	68
Tabela 28.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia octanem megestrolu [85–88]	70
Tabela 29.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest octan megestrolu [85–88]	70
Tabela 30.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia octanem medroksyprogesteronu [89, 90]	72
Tabela 31.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest octan medroksyprogesteronu [89, 90].....	73
Tabela 32.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia tamoksyfenem [91, 92]	75
Tabela 33.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest tamoksyfenem [91, 92].....	75
	84

[REDACTED]	[REDACTED]	86
[REDACTED]	[REDACTED]	94
Tabela 37.	NCCN – kategorie poszczególnych bloków i definicje	95
Tabela 38.	Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy [51]	97

11. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka endometrium w Polsce w latach 1999–2019 – dane KRN [2].....	9
Wykres 2.	Wskaźniki zachorowań i śmiertelności na raka trzonu macicy w roku 2020 dla wybranych krajów Europy (GLOBOCAN).....	15
Wykres 3.	Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2018 – dane KRN [2]	16
	40

Aneks A.

A.1. Badanie ankietowe

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

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

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

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

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

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

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

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

Grupa	Wzrost	Przed rozpoczęciem leczenia					W trakcie leczenia					
		Wzrost	Ciężar ciała	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI
Grupa 1	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Grupa 2												
Grupa 2	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Grupa 3												
Grupa 3	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	165	65	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

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

[REDACTED]

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

A.2. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje

Tabela 37.
NCCN – kategorie poszczególnych bloków i definicje

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

Wynik	Definicja
4	Niedrogie
3	Umiarkowanie drogie
2	Drogie
1	Bardzo drogie

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

A.3. Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy

Tabela 38.
Leki finansowane w leczeniu raka trzonu macicy [51]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
w ramach katalogu A							
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	05909991256197	129.0	149,69	157,17	173,53	ryczałt
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	05909991335564	129.0	151,20	158,76	173,53	ryczałt
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	05909990082315	129.0	208,98	219,43	173,53	ryczałt
Medroxyprogesteroni acetat	Provera, tabl., 10 mg	05909990155514	72.0	13,72	14,41	15,65	30%
Medroxyprogesteroni acetat	Provera, tabl., 5 mg	05909990236411	72.0	6,66	6,99	7,83	30%
Medroxyprogesteronum	Depo-Provera, zawiesina do wstrzykiwań, 150 mg/ml	05909990236510	127.2	10,96	11,51	15,31	ryczałt
Megestrolu acetat	Cachexan, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990614608	128.0	116,64	122,47	137,09	ryczałt
Megestrolu acetat	Megace, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990437627	128.0	116,64	122,47	137,09	ryczałt
Megestrolu acetat	Megalia, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909991054519	128.0	116,64	122,47	137,09	ryczałt
Megestrolu acetat	Megastril, zawiesina doustna, 40 mg/ml	05909990895977	128.0	116,64	122,47	137,09	ryczałt
Tamoxifenum	Tamoxifen Sandoz, tabl. powł., 20 mg	05909990331017	130.0	9,83	10,32	13,88	bezpłatny do limitu
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	05909990775316	130.0	9,83	10,32	13,88	bezpłatny do limitu
w ramach katalogu CTH							

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816194	1005.0	257,04	269,89	269,89	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816163	1005.0	39,96	41,96	41,96	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816170	1005.0	102,06	107,16	107,16	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816156	1005.0	18,25	19,16	19,16	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990816187	1005.0	170,64	179,17	179,17	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450015	1005.0	24,62	25,85	25,85	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450022	1005.0	45,90	48,20	48,20	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990450039	1005.0	139,32	146,29	146,29	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990662753	1005.0	186,84	196,18	196,18	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776733	1005.0	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776740	1005.0	104,76	110,00	110,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990776726	1005.0	12,74	13,38	13,38	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990851058	1005.0	131,76	138,35	138,35	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477425	1005.0	41,90	44,00	44,00	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477432	1005.0	102,06	107,16	107,16	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	05909990477418	1005.0	24,84	26,08	26,08	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958535	1008.0	71,28	74,84	74,84	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958481	1008.0	9,03	9,48	9,48	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990958504	1008.0	42,12	44,23	44,23	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838745	1008.0	6,26	6,57	6,57	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990894772	1008.0	62,64	65,77	65,77	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	05909990838769	1008.0	31,32	32,89	32,89	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	05909990241019	1010.1	54,96	57,71	57,71	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	05909990240913	1010.1	14,58	15,31	11,54	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	05909990240814	1010.2	72,52	76,15	76,15	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	05909991029500	1012.0	151,20	158,76	158,76	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	05909991029807	1012.0	151,20	158,76	158,76	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	05909991029609	1012.0	302,40	317,52	317,52	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	05909991029708	1012.0	75,60	79,38	79,38	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	05909990471027	1014.1	36,72	38,56	38,56	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	05909990471010	1014.1	10,93	11,48	11,48	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	05909990429011	1014.1	8,64	9,07	9,07	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	05909990614837	1014.1	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	05909990614844	1014.1	164,16	172,37	172,37	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	05909990429028	1014.1	41,04	43,09	43,09	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851409	1014.1	120,96	127,01	127,01	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851386	1014.1	6,70	7,04	7,04	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991141882	1014.1	61,56	64,64	64,64	bezpłatny
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909990851393	1014.1	30,24	31,75	31,75	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104344	1015.0	540,00	567,00	567,00	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104320	1015.0	135,00	141,75	141,75	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104313	1015.0	27,00	28,35	28,35	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	05909991104337	1015.0	270,00	283,50	283,50	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909990796397	1015.0	124,20	130,41	130,41	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909990796373	1015.0	24,84	26,08	26,08	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	05909991029869	1015.0	248,40	260,82	260,82	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	05909990776115	1016.0	20,52	21,55	21,55	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	05909990776214	1016.0	41,04	43,09	43,09	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	05909990776313	1016.0	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	05909990776016	1016.0	12,31	12,93	12,93	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233297	1016.0	30,13	31,64	31,64	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991233303	1016.0	60,37	63,39	63,39	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	05909991198121	1016.0	20,52	21,55	21,55	bezpłatny
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	05909990450633	1018.0	14,57	15,30	15,20	bezpłatny
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	05909990336258	1018.0	72,36	75,98	75,98	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774784	1018.0	6,05	6,35	6,35	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774807	1018.0	60,48	63,50	63,50	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	05909990774791	1018.0	12,10	12,71	12,71	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477814	1018.0	7,45	7,82	7,60	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990478019	1018.0	72,36	75,98	75,98	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	05909990477913	1018.0	14,36	15,08	15,08	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976089	1020.0	81,00	85,05	85,05	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976072	1020.0	17,82	18,71	18,71	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	05909990976102	1020.0	162,00	170,10	170,10	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871032	1020.0	102,60	107,73	107,73	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990870998	1020.0	27,00	28,35	28,35	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	05909990871049	1020.0	205,20	215,46	215,46	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	05909990241118	1023.0	120,42	126,44	126,44	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	05909990241217	1023.0	217,62	228,50	228,50	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874361	1032.0	50,44	52,96	52,96	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874385	1032.0	67,39	70,76	70,76	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874347	1032.0	25,38	26,65	15,31	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990874408	1032.0	135,00	141,75	141,75	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018390	1032.0	108,00	113,40	51,03	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018406	1032.0	145,80	153,09	76,55	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018383	1032.0	32,40	34,02	15,31	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990018420	1032.0	324,00	340,20	153,09	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840274	1032.0	48,60	51,03	51,03	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840267	1032.0	14,58	15,31	15,31	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909990840281	1032.0	145,80	153,09	153,09	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909991037093	1032.0	259,20	272,16	272,16	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	05909991037086	1032.0	72,90	76,55	76,55	bezpłatny
Tamoxifenum	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	05909990775316	1036.0	9,83	10,32	10,32	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669493	1041.0	24,79	26,03	26,03	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	05909990669523	1041.0	123,93	130,13	130,13	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990173617	1042.1	486,86	511,20	511,20	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990173624	1042.1	2434,32	2556,04	2556,04	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	05909990945016	1042.2	169,35	177,82	132,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	05909990945115	1042.2	254,03	266,73	198,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573325	1042.1	216,00	226,80	226,80	bezpłatny
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990573349	1042.1	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668045	1042.1	32,40	34,02	34,02	bezpłatny
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909990668052	1042.1	162,00	170,10	170,10	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314439	1042.1	21,60	22,68	22,68	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	05909991314446	1042.1	108,00	113,40	113,40	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	05909991402365	1042.2	125,71	132,00	132,00	bezpłatny
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	05909991402389	1042.2	188,57	198,00	198,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	05909991402402	1042.2	502,85	527,99	527,99	bezpłatny

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>		
---	--	--