



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Trastuzumab w skojarzeniu z karboplatyną
i paklitakselem
we wskazaniu:**

leczenie chorych na zaawansowanego lub nawrotowego
surowiczego raka endometrium z nadekspresją białka
HER2 (off-label)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.35.2023

Data ukończenia: 24 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IS	istotność statystyczna
IV	podanie dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (and. overall response rate)
OS	przeżycie całkowite
PFS	przeżycie bez progresji choroby
PO	poziom odpłatności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	15
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
7. Wskazanie dowodów naukowych	19
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
7.2. Opis badań włączonych do analizy	19
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	20
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	21
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności	21
7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	27
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	29
8.2.1. Dane wejściowe	29
8.2.1. Wyniki	30
9. Kluczowe informacje i wnioski	31
10. Źródła	33
11. Załączniki	34
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	36

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

06.07.2023 r.
PLR.4504.624.2023.MK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną trastuzumab i.v. we wskazaniu pozarejestryjnym (off-label) w leczeniu chorych na raka endometrium na podstawie opracowanego załącznika „C. 86. X TRASTUZUMABUM I.V. – projekt załącznika do chemioterapii (off-label, trastuzumab, rak endometrium)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- trastuzumab i.v.

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną trastuzumab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 8.1. *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.*

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- zaawansowany lub nawrotowy surowiczy rak endometrium z nadekspresją białka HER2.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.), pismem z dnia 06.07.2023 r. znak PLR.4504.624.2023.MK, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- trastuzumab i.v.

w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. rak endometrium.

Poniżej zamieszczono propozycję załącznika dla katalogu chemioterapii.

Załącznik C.86.X.

TRASTUZUMABUM I.V.

W skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną:

- potwierdzenie histologiczne surowiczego raka endometrium,
- nadekspresja białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH,
- stopień zaawansowania klinicznego III lub IV wg klasyfikacji FIGO lub nawrotowego raka bez względu na pierwotny stopień zaawansowania,
- stopień sprawności 0-2 według ECOG.

Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY – DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	TRASTUZUMABUM I.V.	C54.0	CIEŚŃ MACICY, ODCINEK DOLNY
2.	TRASTUZUMABUM I.V.	C54.1	BŁONA ŚLUZOWA MACICY
3.	TRASTUZUMABUM I.V.	C54.2	MIĘSIEŃ MACICY
4.	TRASTUZUMABUM I.V.	C54.3	DNO MACICY
5.	TRASTUZUMABUM I.V.	C54.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JEDNEGO UMIEJSCOWIENIA W OBRĘBIE TRZONU MACICY
6.	TRASTUZUMABUM I.V.	C54.9	TRZON MACICY, UMIEJSCOWIENIE NIEOKREŚLONE

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak endometrium jest najczęstszym rodzajem raka macicy, stanowiącym ponad 90% przypadków. Częściej występuje u kobiet po menopauzie, najczęściej zachorowań występuje w 60.-70. r.ż. Wg KRN 5-letnie wskaźniki przeżyć wynoszą ok. 78,7%. W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 6 059 nowych przypadków raka trzonu macicy oraz 1 781 zgonów z tego powodu. Większość raków endometrium rozpoznaje się we wczesnym stadium (stadium FIGO I lub II). Nawroty występują w 10-15% przypadków, a do 80-90% z nich dochodzi w ciągu 3 lat. Lepszym rokowaniem charakteryzują się mniej zaawansowane stadia i histologia endometrioidalna, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych i typów surowicznych, jasnokomórkowych, czy mieszanych.

Rak surowicy jest drugim co do częstości występowania rakiem endometrium. Stanowi on około 10% wszystkich przypadków. Charakteryzuje się rozproszonym i uderzającym pleomorfizmem jądrowym oraz zazwyczaj wykazuje brodawkowate i/lub gruczołowe wzorce wzrostu. Rak ten zwykle powstaje na tle atrofii. Około jedna trzecia przypadków wykazuje amplifikację ERBB2 (HER2). W odniesieniu do klasy molekularnej, wszystkie przypadki raka surowiczego zostały sklasyfikowane jako guzy z wysoką liczbą kopii. Guzy te są klasyfikowane jako inne raki endometrium. Prawidłowa diagnoza jest decydująca w przypadku tych klinicznie agresywnych guzów, które są odpowiedzialne za 40% wszystkich zgonów z powodu raka endometrium. Z wyjątkiem guzów ograniczonych do endometrium, niosą one ze sobą wysokie ryzyko nawrotu i śmierci niezależnie od stadium zaawansowania i obecności lub braku zajęcia okołonaczyniowej przestrzeni limfatycznej.

Klasyfikacja

ICD 10

C54 - Nowotwór złośliwy trzonu macicy

- C54.0 - Cieść macicy
- C54.1 - Błona śluzowa macicy
- C54.2 - Mięsień macicy
- C54.3 - Dno macicy
- C54.8 - Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie trzonu macicy
- C.54.9 - Trzon macicy, umiejscowienie nieokreślone

Epidemiologia

Tabela 1. Zachorowania na nowotwory trzonu macicy u kobiet w latach 2015-2020 wg KRN

ICD-10	Umiejscowienie	Zachorowania		2015	2016	2017	2018	2019	2020
C54	Trzon macicy	Liczba bezwzględna		6 243	6 266	5 984	6 059	6 023	5 238
		Współczynnik surowy	Na 100 000	31,5	31,6	30,2	30,6	30,4	26,5
		Współczynnik standaryzowany (ASW)		16,6	16,4	15,7	15,5	15,2	13,0
		Współczynnik standaryzowany (ESP2013)		31,4	31,3	29,6	29,6	29,2	25,1
		Odsetek		7,6	7,7	7,3	7,2	7,0	7,1

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

Etiologia i patogenez

Czynnikami ryzyka w przypadku raka endometrium są wiek, rasa, zespół metaboliczny, ekspozycja na estrogeny i genetyczne predyspozycje. Obecny konsensus utrzymuje, że patogenez większości raków endometrium rozpoczyna się od nieprzerwanej proliferacji endometrium stymulowanej hormonalnie, co prowadzi do różnych

postaci hiperplazji endometrium. Powstające w tym środowisku atypowe zmiany przednowotworowe, określane są jako śródnabłonkowa neoplazja endometrium. Mogą przekształcić się one w raka endometrioidalnego, charakteryzującego się inwazją zrębu i / lub mięśniówki macicy, mutacjami PTEN i często mutacjami KRAS2, niestabilnością mikrosatelitarną spowodowaną defektami naprawy niedopasowania (MMR) i prawie diploidalnym kariotypem.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem, występującym u 90% pacjentek, jest nieprawidłowe krwawienie z macicy, które obejmuje krwawienie pomenopauzalne i nieprawidłowe upływy. Każde krwawienie z pochwy u kobiety po menopauzie powinno być niezwłocznie ocenione w celu wykluczenia raka endometrium. Około 1% do 5% rozpoznań raka endometrium występuje u kobiet bez objawów.

Diagnostyka

Po zebraniu kompleksowego wywiadu należy przeprowadzić badanie fizykalne, aczkolwiek we wczesnym stadium choroby badania fizykalne są często prawidłowe. Badanie wziernikiem powinno ocenić wygląd szyjki macicy i kanału pochwy, upewniając się, że guz nie wystaje przez szyjkę macicy lub nie obejmuje pochwy. Bimanualne badanie miednicy powinno ocenić rozmiar i ruchomość macicy, a także wszelkie powiększenie struktur przydatków lub pogrubienie przymacicz (tkanki bocznej do szyjki macicy, która rozciąga się do ścian bocznych miednicy). Biopsja błony śluzowej macicy jest ostatecznym badaniem potwierdzającym rozpoznanie raka endometrium i można ją wykonać w gabinecie za pomocą EMB podczas badania miednicy.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka endometrium polega zazwyczaj na chirurgicznym usunięciu macicy, jajowodów i jajników. Inną opcją jest radioterapia. Leczenie farmakologiczne raka endometrium obejmuje chemioterapię i terapię hormonalną. Innymi opcjami może być terapia celowana oraz immunoterapia.

Źródła: Opracowanie AOTMiT załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, World Health Organisation, Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care, Mayo Clinic

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

NFZ

Tabela 2. Liczba indywidualnych pesel, na które sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym ICD-10: C54 (oraz z podkodami)

Rozpoznanie główne	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
C54	22 542	23 858	24 076	24 583	25 109	25 625	22 974	22 933
C54.0	1 086	908	889	818	890	1023	989	1 073
C54.1	6 287	6 350	6 670	6 979	7 084	7 171	6 235	6 575
C54.2	4 073	4 282	4 526	4 208	4 008	3 722	3 154	3 325
C54.3	164	202	159	146	175	144	110	136
C54.8	4 456	4 806	4 852	4 759	4 252	3 848	3 506	3 545
C54.9	12 987	13 225	13 945	14 263	15 350	16 827	15 931	17 352

Opinie ekspertów

Tabela 3. Liczebność populacji według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<p>Kobiety z rakiem endometrium spełniające kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony surowiczy rak endometrium; • nadekspresja białka HER2 3+ potwierdzona w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 potwierdzona w badaniu FISH; • III lub IV stopień zaawansowania klinicznego w skali FIGO lub rak nawrotowy bez względu na pierwotny stopień zaawansowania; • stopień sprawności 0-2 według ECOG 				
Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„?”	„Ok 180-200”	„50-70%”	„Własne zakładając, że mamy 6 000 zachorowań na raka endometrium w Polsce rocznie. 10% to raki surowicze, wśród nich 30% ma ekspresję receptora HER2”
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Łącznie w 2020 r zachorowało na rtm 5 238 kobiet z tego ok 8-10% to rak surowiczy czyli ok 500 chorych Nawroty to ok 15 – 20% czyli ok 800 chorych Z tej liczby 1 300 chorych u ok 30% mamy amplifikację genu HER 2. Zatem ok 400 chorych to cała populacja”	-	„Ok 400 chorych”	„Dane KRN 2020 Literatura: http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2021-002753 ”
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Okolo 100 (suma nowych zachorowań z sąsiedniej kolumny i chorych z ubiegłych lat)”	„Okolo 40 rocznie (rak endometrium ogółem – okolo 5 200, rak surowiczy – okolo 10% = 520, rak surowiczy z cechą HER2+/ – okolo 25% = okolo 125, nowotwór w stadium III lub IV i nawrotowy – okolo 30% = okolo 40)”	„80%”	„Oszacowania własne na podstawie informacji epidemiologicznych, struktury zaawansowania i częstości występowania raków surowiczych endometrium i cechy HER2+/”
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej	„C54 – ok. 60 000”	„5 238 – ogółem C54”	„3% - 10% raków endometrium to raki surowicze. 20% z nich to FIGO III/IV”	„Krajowy Rejestr Nowotworów Zalecenia PTGO dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023)”
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„ok 30 tysięcy żyjących z rakiem trzonu macicy”	„6 tyś 400”	„Ok . 15% ogółu leczonych, ok 30% raków surowiczych wykazuje nadekspresję HER2/Neu”	„Krajowy rejestr nowotworów Informacja podstawowa badania klinicznego NCT01367002 Clinical Cancer Research”

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	kod ATC: L01XC03; leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	trastuzumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na raka endometrium
Droga podania	Dożylna i.v
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Trastuzumab wiąże się z dużym powinowactwem i specyficznością z subdomeną IV zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2 w regionie wiązania go z błoną komórkową. Związanie trastuzumabu z receptorem HER2 hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega proteolitycznemu rozszczepieniu zewnątrzkomórkowej domeny, jako mechanizmowi aktywacji HER2. W rezultacie trastuzumab hamuje proliferację komórek guza, które wykazują nadekspresję receptora HER2, co wykazano zarówno w badaniach in vitro jak i u zwierząt. Dodatkowo, trastuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). In vitro wykazano, że cytotoksyczność typu ADCC stymulowana trastuzumabem jest preferencyjnie wywierana na komórki guza wykazujące nadekspresję HER2 w porównaniu z komórkami guza bez nadekspresji HER2

Źródło: ChPL Herceptin

Tabela 5. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego trastuzumab

Nazwa handlowa, opakowanie, dawka i postać	Substancja czynna	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Dopuszczenie do obrotu
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	trastuzumab	Rak piersi Rak piersi z przerzutami Wczesne stadium raka piersi Rak żołądka z przerzutami	<u>Rak piersi</u> Schemat trzytygodniowy Dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg, dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach 6 mg/kg, zaczynając trzy tygodnie po podaniu dawki nasycającej Schemat tygodniowy Dawka nasycająca 4 mg/kg, cotygodniowa dawka podtrzymująca wynosi 2 mg/kg rozpoczynając po tygodniu po podaniu dawki nasycającej <u>Rak żołądka z przerzutami</u> Schemat trzytygodniowy jak w raku piersi	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2010 r.
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg				Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2018 r.
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg				Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2018 r.
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg				Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018 r.
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg				
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg				

Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg				
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg				Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2020 r.

Źródło: URPL

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Trastuzumab we wskazaniu rak endometrium nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Komparatory dla ocenianej technologii przedstawione w poniżej tabeli zostały ustalone na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów

Komparator	Uzasadnienie i wskazania
Carboplatinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9 W skojarzeniu z paklitakselem wskazana w leczeniu raka endometrium (PTGO 2023, NCCN 2023, ESMO 2022, GPPO 2022, SEOIM-GEICO 2021, ESGO-ESTRO-ESP 2021)
Cisplatinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9 W skojarzeniu z doksorubicyną i paklitakselem wskazana w leczeniu raka endometrium (GGPO 22)
Cyklofosfamidum	Refundowany we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Dacarbazinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Doxorubicinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9 W skojarzeniu z paklitakselem wskazana w leczeniu raka endometrium (ESMO 2022, ESGO-ESTRO-ESP 2021) W skojarzeniu z cisplatyną i paklitakselem wskazana w leczeniu raka endometrium (GGPO 22)
Epirubicinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Etoposidum	Refundowany we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Fluorouracilum	Refundowany we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Ifosfamidum	Refundowany we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Paclitaxelum	Refundowany we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9 W skojarzeniu z karboplatyną wskazany w leczeniu raka endometrium (PTGO 2023, NCCN 2023, ESMO 2022, GPPO 2022, SEOIM-GEICO 2021, ESGO-ESTRO-ESP 2021) W skojarzeniu z doksorubicyną wskazany w leczeniu raka endometrium (ESMO 2022, ESGO-ESTRO-ESP 2021) W skojarzeniu z doksorubicyną i cisplatyną wskazany w leczeniu raka endometrium (GGPO 22)
Tamoxifenum	Refundowany we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9 Wskazany w leczeniu raka endometrium (ESMO 2022, ESGO-ESTRO-ESP 2021)
Vincristinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9
Vinorelbinum	Refundowana we wskazaniach: C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do 8 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano opinie od 5 z nich. Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
	<p>Uzasadnienie zasadności (lub jej braku) stosowania i finansowania ze środków publicznych trastuzumabu (we wskazaniu pozarejestacyjnym – off-label) u pacjentek z rakiem endometrium spełniających poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony surowiczy rak endometrium, • nadekspresja białka HER2 3+ potwierdzona w badaniu IHC, lub amplifikacja genu HER2 potwierdzona w badaniu FISH, • III lub IV stopień zaawansowania klinicznego w skali FIGO lub rak nawrotowy bez względu na pierwotny stopień zaawansowania, • stopień sprawności 0-2 według ECOG.
<p>Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>„Badanie z kilku ostatnich lat donoszą o pozytywnych wynikach zastosowania trastuzumabu w grupie pacjentek z zaawansowanym surowiczym rakiem endometrium z pozytywną ekspresją HER2.</p> <p>Randomizowane badanie II fazy z 2018 roku (Fader An et al.) wykazało istotne wydłużenie PFS u kobiet stosujących trastuzumab w połączeniu z paklitaksellem i karboplatiną w pacjentek z HER2 dodatnim, surowiczym rakiem endometrium. U pacjentek z III i IV stopniem zaawansowania klinicznego mediana PFS wynosiła 17,9 w grupie otrzymującej trastuzumab i tylko 9,3 w grupie która otrzymywała tylko paklitaksel i karboplatiną (HR=0,3, p=0,13).</p> <p>Badanie Joan Thymon-Rosario opublikowane w 2021 roku wykazało, że zastosowanie trastuzumab nie wiązało się z poważnymi działaniami niepożądanymi. Mimo, iż działania niepożądane występowały często, to miały niewielkie nasilenie i nie wpływały na stosowanie leku i odległe wyniki terapii. Częściej działania niepożądane o dużym nasileniu występowały u kobiet po 70 roku życia.</p> <p>Wydaje się zatem że dołączenie trastuzumab do paklitakselu i karboplatiną u pacjentek z zaawansowanym, surowiczym rakiem endometrium może poprawić wyniki leczenia w tej trudnej i obciążonej złym rokowaniem grupie chorych.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>„Widzę zasadność finansowania tej technologii leczniczej. Badania kliniczne potwierdzają jej skuteczność. Badanie II fazy NCT01367002 Randomizacją objęto 61 pacjentów. Po medianie obserwacji wynoszącej 25,9 miesiąca wystąpiły 43 progresje i 38 zgonów wśród 58 ocenianych pacjentów. Zaktualizowana mediana PFS nadal faworyzowała ramię T, z medianami wynoszącymi 8,0 miesiąca w porównaniu do 12,9 miesiąca w ramieniu kontrolnym i ramieniu T (HR = 0,46; 90% CI, 0,28-0,76; P = 0,005). Mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca w porównaniu do 17,7 miesiąca wśród 41 pacjentów z chorobą w stadium III do IV poddanych leczeniu pierwotnemu (HR = 0,44; 90% CI, 0,23-0,83; P = 0,015) oraz 7,0 miesięcy w porównaniu do 9,2 miesiąca wśród 17 pacjentów z nawrotem choroby (HR = 0,12; 90% CI, 0,03-0,48; P = 0,004). OS był wyższy w ramieniu T w porównaniu z ramieniem kontrolnym, z medianami wynoszącymi 29,6 miesiąca w porównaniu z 24,4 miesiąca (HR = 0,58; 90% CI, 0,34-0,99; P = 0,046). Korzyść była najbardziej zauważalna u osób z chorobą w stadium III do IV, z medianą przeżycia nieosiągniętą w ramieniu T w porównaniu do 24,4 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR = 0,49; 90% CI, 0,25-0,97; P = 0,041). Toksyczność nie różniła się między ramionami.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Uważam, że finansowanie trastuzumabu- stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna i paklitaksel) – w surowiczym raku endometrium z cechą HER2+/- (ekspresja białka HER 3+ lub amplifikacja genu HER2) nie jest dostatecznie uzasadnione naukowo. Obecne uzasadnienie jest oparte na wynikach badania II fazy z randomizacją (Fader i wsp. J Clin Oncol 2018; 36:2044-2051 z późniejszymi aktualizacjami w postaci doniesień zjazdowych), w którym uczestniczyła niewielka liczba chorych (58- ogółem). Dodatkowym ograniczeniem interpretacyjnym jest zróżnicowanie chorych pod względem zaawansowania (pierwotne zaawansowanie- 41, nawrót- 17). Czas przeżycia całkowitego był zmiernie dłuższy u chorych z pierwotnym zaawansowaniem w stopniach III i IV, natomiast istotnej różnicy nie odnotowano w przypadku chorych z nawrotowym nowotworem. Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią powinien być stosowany w ramach badań klinicznych w celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej</p>	<p>„Trastuzumab w raku surowiczym W randomizowanym badaniu II fazy [1] pacjentki z zaawansowanym/rozszianym (FIGO III-IV) lub nawrotowym HER2- dodatnim surowiczym rakiem endometrium otrzymywały karboplatinę i paklitaksel z lub bez trastuzumabem, a następnie kontynuowano leczenie trastuzumabem do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W ramieniu chorych otrzymujących trastuzumab uzyskano zmiernie dłuższą medianę czasu wolnego od progresji /PFS/ wynoszącą 12,6 vs 8,0 miesięcy (HR 0.44, 95% CI 0.26 do 0.76; p=0.005) [1] oraz poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego /OS/ o 5,2</p>

	<p>miesiąca (HR 0.58, 95% CI 0.34 do 0.99; p=0.046) [2]. Szczególną korzyść z zastosowania trasuzumabu odnotowano w I linii leczenia raka surowiczego z przeżyciem bez progresji wynoszącym 17,9 vs 9,3 miesiąca (HR 0.40, 90% CI 0.20 do 0.80; p=0.013) [1] i z medianą czasu przeżycia nieosiągniętą w ramieniu z trastuzumabem w porównaniu do 24,4 miesiąca w grupie kontrolnej (HR 0.49, 90% CI 0.25 do 0.97; p=0.041) [2]. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii nie zwiększyło toksyczności leczenia [1, 2]. W związku z powyższym, u pacjentek z zaawansowanym/rozszianym lub nawrotowym rakiem surowiczym zgodnie z Zaleceniami PTGO2023 [3], zaleca się oznaczyć status receptora HER2, ponieważ dodanie trastuzumabu do chemioterapii (karboplatyna + paclitaksel) jest najkorzystniejszą (zalecaną) opcją terapeutyczną w grupie chorych HER2-dodatnich (poprawia OS) (kategoria zalecenia 1). Standardy oznaczania statusu receptora HER2 zawiera Supplement 4 Zaleceń PTGO2023 [3].</p> <p>[1] Fader, A.N.; Roque, D.M.; Siegel, E.; Buza, N.; Hui, P.; Abdelghany, O.; Chambers, S.K.; Secord, A.A.; Havrilesky, L.; O'Malley, D.M.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2018, 36, 2044–2051.</p> <p>[2] Fader, A.N.; Roque, D.M.; Siegel, E.; Buza, N.; Hui, P.; Abdelghany, O.; Chambers, S.K.; Secord, A.A.; Havrilesky, L.; O'Malley, D.M.; et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxeltrastuzumab in advanced or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/Neu (NCT01367002): Updated survival analysis. In <i>Proceedings of the Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting, Toronto, ON, Canada, 28–31 March 2020</i></p> <p>[3] Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszalek A, Bidzinski M, Sawicki W. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). <i>J Clin Med.</i> 2023 Feb 13;12(4):1480. doi: 10.3390/jcm12041480. PMID: 36836017; PMCID: PMC9959576.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej</p>	<p>„Rak surowiczy endometrium stanowi niekorzystną rokowniczo grupę przypadków tego nowotworu. Mimo że stanowi ok 10 % ogółu przypadków to odpowiada za ok. 40 % zgonów. Odsetek 5 letnich przeżyć dla raka surowiczego wynosi ok. 45-50% i ok. 85-90% dla raka endometrioidalnego. Leczenie uzupełniające rutynowo stosowane do leczenia chorych na raka surowiczego trzonu macicy to typowa chemio terapia wielolekowa – Paklitaksel i Karboplatyna. Pozytywną odpowiedź na leczenie uzyskuje się w przedziale 20-60% leczonych pierwotnie i ok. 10-40% w przypadku choroby nawrotowej.</p> <p>Ok. 30% raków surowiczych trzonu macicy wykazuje nadekspresję HER2/Neu- receptora kinazy tyrozynowej odgrywającego kluczową rolę w kontroli mechanizmów proliferacji, wzrostu i progresji nowotworu. Zarówno w przypadku raka piersi amplifikacja genu HER2 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i jednocześnie receptor HER2 stanowi target dla Trastuzumabu.</p> <p>Informacje o najwyższym poziomie wiarygodności dotyczącym skuteczności leczenia Trastuzumabem w skojarzeniu ze wspomnianą wyżej klasyczną chemioterapią stanowią wyniki badania klinicznego NCT01367002 opublikowanego w <i>Clinical Cancer Research</i> 2020 Aug 18;26(15) 3928-3925.</p> <p>Wnioski końcowe z powyższego badania wykazują najwyższą skuteczność terapeutyczną programu poszerzonego o Trastuzumab w przypadku pierwotnego leczenia chorych na nowotwór trzonu macicy w stopniu FIGO III/IV (OS 29,6 vs 24,4 miesiąca, p = 0,046, HR 0,58).</p> <p>Nie stwierdzono istotnego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia dla ramienia z Trastuzumabem w chorobie nawrotowej.</p> <p>Możliwość finansowania ze środków publicznych terapii z użyciem Trastuzumabu chorych na surowiczego raka trzonu macicy zwiększy dostępność najskuteczniejszej terapii tej odmiany pierwotnego nowotworu. Wątpliwości budzi skuteczność terapii w przypadku choroby nawrotowej. Ścisłe przestrzeganie kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia z zastosowaniem Trastuzumabu pozwala ograniczyć marnotrawstwo środków finansowych.</p> <p>Wyniki badania wskazują na wystarczającą czułość diagnostyczną badania immunohistochemicznego weryfikowanego techniką FISH dla identyfikacji grupy chorych u których celem jest zastosowanie Trastuzumabu.</p> <p>Istnieje niewiele doniesień dotyczących oceny efektywności finansowej leczenia surowiczego raka trzonu macicy z zastosowaniem Trastuzumabu. W jednym z największych badań obejmującym ok. 4 tyś przypadków leczonych dodatkowo z użyciem Trastuzumabu (użyto modelu Markova), wyliczono redukcję liczby zgonów o 637 oraz redukcję liczby progresji o 627 w stosunku do standardowej chemioterapii Paklitaksel i Karboplatyna.”</p>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne za pomocą wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono 7.08.2023 roku.

Rekomendacje dotyczące stosowania trastuzumabu w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium odnaleziono w trzech z siedmiu odnalezionych opracowań wytycznych klinicznych. Trastuzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem rekomendowało Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz German Guideline Program in Oncology (GGPO). Pozostałe organizacje nie odniosły się do miejsca trastuzumabu w terapii raka endometrium, lub odnotowały badanie kliniczne Fader 2018.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. ocenianego wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGO, 2023 (Polska)	<p><u>Terapia systemowa raka endometrium</u> Chemioterapia I linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek z rakiem o wysokim stopniu złośliwości (high-grade) oraz nieendometrialnych w tym surowiczym, zaleca się chemioterapię według schematu karboplatyna + paklitaksel (<i>siła dowodu IIA</i>) (<i>kategoria zalecenia 1</i>); • U pacjentek z zaawansowanym/ rozsiałym lub nawrotowym rakiem surowiczym zaleca się oznaczyć status receptora HER2, ponieważ dodanie trastuzumabu do chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel) jest najkorzystniejszą (zalecaną) opcją terapeutyczną w grupie chorych HER2-dodatnych (<i>kategoria zalecenia 1</i>). <p>Chemioterapia II linia leczenia Stosowanie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii (<i>kategoria zalecenia 2B</i>).</p> <p><i>System klasyfikacji zaleceń PTGO</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1 siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO)*</i> • <i>Kategoria 2A siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO)*</i> • <i>Kategoria 2B siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO)* lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO)*</i> • <i>Kategoria 3 każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność zespołu PTGO)*</i> <p><i>*jednomyślność >85% członków zespołu na TAK</i> <i>Do oceny siły dowodów użyto klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT z 2016 r.</i></p>
NCCN, 2023 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Preferowane schematy leczenia systemowego raka endometrium (stadium zaawansowania III-IV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/paclitaxel; • Karboplatyna/paklitaksel/pembrolizumab (z wyjątkiem rakomięsaka) (kategoria 1); • Karboplatyna/paklitaksel/dostarlimab-gxly (kategoria 1); • Karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (HER2-dodatni rak surowiczy endometrium) (kategoria 2A). <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kategoria 1 w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i> • <i>Kategoria 2A w parciu o dowody niższego stopnia istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i> • <i>Kategoria 2B w parciu o dowody niższego stopnia istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i> • <i>Kategoria 3 w oparciu o dowody o jakimkolwiek poziomie NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia</i>
ESMO, 2022 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentek w wysokiej grupie ryzyka (III-IV stadium choroby)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana jest teleradioterapia jednocześnie z chemioterapią adiuwantową (I, A); • Można stosować sekwencyjną chemioterapię i radioterapię (I, C); • Alternatywną opcją jest sama chemioterapia (I, B). <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć dodanie leczenia systemowego do ratunkowej radioterapii (IV, C); • W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po radioterapii, operację należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewiduje się całkowite usunięcie guza (IV, C); • Po operacji można rozważyć uzupełniającą terapię ogólnoustrojową (IV, C); • Standardowym leczeniem pierwszego rzutu jest chemioterapia – karboplatyna AUC 5/6 plus paklitaksel w dawce 175 mg/m² co 21 dni przez 6 cykli (I, A);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Hormonoterapię można rozważyć jako leczenie systemowe pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem o niskim stopniu złośliwości (III, A); Zalecanymi lekami są progestyny (octan medroksyprogesteronu 200 mg i octan megestrolu 160 mg) (II, A); Inne opcje terapii hormonalnej obejmują AIs, tamoksyfen i fulwestrant (III, C); Nie ma standardu leczenia drugiej linii chemioterapii. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i cotygodniowy paklitaksel (IV, C); Terapię z udziałem przeciwciał monoklonalnych blokujących sygnały pochodzące z punktów kontrolnych układu odpornościowego należy rozważyć po niepowodzeniu terapii opartej na karboplatynie u pacjentów z MSI-H/dMMR EC (III, B); Dostarlimab został niedawno zatwierdzony zarówno przez EMA i FDA dla tego wskazania (III, B); Pembrolizumab jest zatwierdzony przez FDA do leczenia guzów litych TMBH, które uległy progresji po wcześniejszej terapii raka endometrium (III, B); Pembrolizumab-lenwatynib jest zatwierdzony przez EMA dla pacjentów z rakiem endometrium u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza chemioterapia i którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapią. Zatwierdzenie FDA dotyczy pacjentów z rakiem endometrium, których guzy nie są dMMR/MSI-H (I, A). <p><i>Poziomy dowodów i siła zaleceń jest podana według skali Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych</i></p>
GGPO, 2022 (Niemcy)	<p><u>Redukcja guza w zaawansowanym raku endometrium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku zaawansowanego raka endometrium, którego nie można poddać resekcji, można rozważyć chemioterapię neoadjuwantową zawierającą platynę, a następnie operację cytoredukcyjną (0, silny konsensus). <p><u>Leczenie adjuwantowe raka endometrium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z surowiczym rakiem endometrium w stadiach I-III według skali FIGO powinny otrzymać leczenie uzupełniające zgodnie ze schematem PROTEC-III (radiochemioterapia, a następnie chemioterapia). W przypadku surowiczego raka endometrium w stadium III, jako leczenie adjuwantowe można alternatywnie zastosować samą chemioterapię (karboplatyną AUC 6/ paklitaksel 175 mg/m²) (B, silny konsensus). <p><u>Leczenie nawotowego raka endometrium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Karboplatyna/paklitaksel i doksorubicyna/cisplatyna/paklitaksel okazały się równie skuteczne w chemioterapii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Ze względu na lepszą tolerancję karboplatyna (AUC 6) powinna być stosowana z paklitakselem (175 mg/m²) (A, silny konsensus) <p><u>Immunoterapia w raku endometrium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub nawrotowym surowiczym rakiem endometrium z nadekspresją HER2/neu można zastosować chemioterapię systemową z zastosowaniem karboplatyny (AUC 5) i paklitakselem (175 mg/m²) w skojarzeniu z trastuzumabem (8 mg/kg dawka początkowa, a następnie 6 mg/kg leczenie podtrzymujące) (0, silny konsensus). Stosowanie trastuzumabu u kobiet z nawrotowym rakiem endometrium jest stosowaniem pozarejestrycyjnym. Należy to uwzględnić przy wdrażaniu terapii (analiza poszczególnych przypadków). <p><i>Stopień i opis rekomendacji wraz z siłą konsensusu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> A silna rekomendacja B rekomendacja 0 zalecenia otwarte <p><i>Siła konsensusu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Silny konsensus >95% głosujących Konsensus >75-95% głosujących Konsensus większościowy >50-75% głosujących Sprzeciw <50% głosujących
SEOM-GEICO, 2021 (Hiszpania)	<p><u>Leczenie systemowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku bardziej agresywnych chorób leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium to kombinacja karboplatyną z paklitakselem (I, A); U pacjentów z późnymi nawrotami (ponad 6 miesięcy po ostatnim podaniu platyny) korzystne może być ponowne zastosowanie chemioterapii (V, C). <p><u>Leczenie choroby przerzutowej lub nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Możliwymi terapiami są chemioterapia oraz terapia hormonalna. Udział w badaniach klinicznych jest zdecydowanie zalecany (V, B). <p><u>Terapia adjuwantowa u pacjentek w grupie wysokiego ryzyka (w tym surowiczy rak endometrium)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia z teleradioterapią (współbieżnie lub sekwencyjnie) jest rekomendowana (I, A); Alternatywną opcją jest sama chemioterapia (I, B). <p><i>Poziomy dowodów i siła zaleceń jest podana według skali Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych</i></p>
ESGO-ESTRO-ESP, 2021 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia adjuwantowego dla pacjentek w grupie wysokiego ryzyka (stadia I-IVA nieendometrialnego raka macicy, w tym raka surowiczego)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Teleradioterapia (EBRT – External Beam Radiation Therapy) z jednoczesną i uzupełniającą chemioterapią (I, A); Alternatywnie zaleca się sekwencyjną chemioterapię i radioterapię (I, B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatywą jest sama chemioterapia (I, B). <p><u>Zalecenia dla pacjentów z nawracającą chorobą</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu 200 (-300) mg i octan megestrolu 160 mg) (III, A) i octan megestrolu 160 mg) (III, A) • Alternatywne opcje terapii hormonalnej obejmują inhibitory aromatazy, inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant (III, C); • Standardowym leczeniem chemioterapeutycznym jest karboplatyna AUC 5-6 + paklitaksel 175 mg/m² co 21 dni przez sześć cykli (I, A); • Nie ma standardu leczenia dla chemioterapii drugiego rzutu. Dokсорubicyna i paklitaksel są uważane za najbardziej aktywne terapie (IV, C); • U pacjentów z długą przerwą w leczeniu wolną od platyny można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny (IV, C); • Terapię immunologiczną opartą na anty-PD1 z pembrolizumabem można rozważyć w leczeniu drugiego rzutu raków MSI/MMRd; • Połączenie pembrolizumabu i inhibitora wielokrotnej tyrozynazy lenwatinibu może być rozważane w leczeniu drugiej linii leczenia raków stabilnych mikrosatelitarnie (III, B). Jednakże, jego stosowanie może być jednak ograniczone ze względu na zatwierdzenia regulacyjne lub refundację w różnych krajach; • Udział w badaniu klinicznym powinien być oferowany wszystkim pacjentom z nawrotem choroby (V, B). <p><i>Poziomy dowodów i siła zaleceń jest podana według skali Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych</i></p>
ESMO-ESGO-ESTRO, 2016 (Europa)	<p><u>Zalecenia dla pacjentek z nowotworami nieendometrialnymi wysokiego ryzyka (rak surowiczy i jasnokoórkowy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć chemioterapię, zaleca się udział w badaniach klinicznych (poziom dowodów III, siła zalecenia B) • Stadium zaawansowania wyższe niż 1B, teleradioterapia (EBRT) może być rozważana jako uzupełnienie chemioterapii, szczególnie w przypadku choroby węzłowej (poziom dowodów III, siła zalecenia C) <p><i>Poziomy dowodów i siła zaleceń jest podana według skali Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych</i></p>

Skala Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych

Poziomy dowodów i siła zaleceń

- I. Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych
- II. badań z randomizacją bez heterogeniczności
- III. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną niejednorodnością
- IV. Prospektywne badania kohortowe
- V. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- VI. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
 - A. Silne dowody na skuteczność i znaczące korzyści kliniczne, zdecydowanie zalecane
 - B. Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane
 - C. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty,...) opcjonalne
 - D. Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane
 - E. Silne dowody na skuteczność lub niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną trastuzumab, we wskazaniu leczenia chorych na raka endometrium, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,

- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 04.08.2023 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania trastuzumabu w ocenianym wskazaniu.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających trastuzumab w leczeniu chorych na raka endometrium. Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2023 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 11.1 niniejszego raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem surowiczym endometrium oraz stwierdzoną nadekspresją białka HER2 3+ w badaniu IHC lub amplifikacja genu HER2 w badaniu FISH	-
Interwencja	Trastuzumab w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną	-
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	Badania eksperymentalne (IIA lub IIB) lub przeglądy systematyczne takich badań	-
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim	-

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono

- **Fader 2018** (opisane także w publikacjach Fader 2020 oraz Tymon-Rosario 2021) – RCT fazy II, w którym oceniano karboplatinę z paklitaksemem z lub bez trastuzumabu (Herceptin) u pacjentek z HER2/neu+ z chorobą zaawansowaną lub nawrotową z naciskiem na określenie czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentek z surowiczym rakiem endometrium. W badaniu oceniano przeprowadzono również ocenę markerów immunologicznych predykcyjnych odpowiedzi na trastuzumab.

Tabela 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

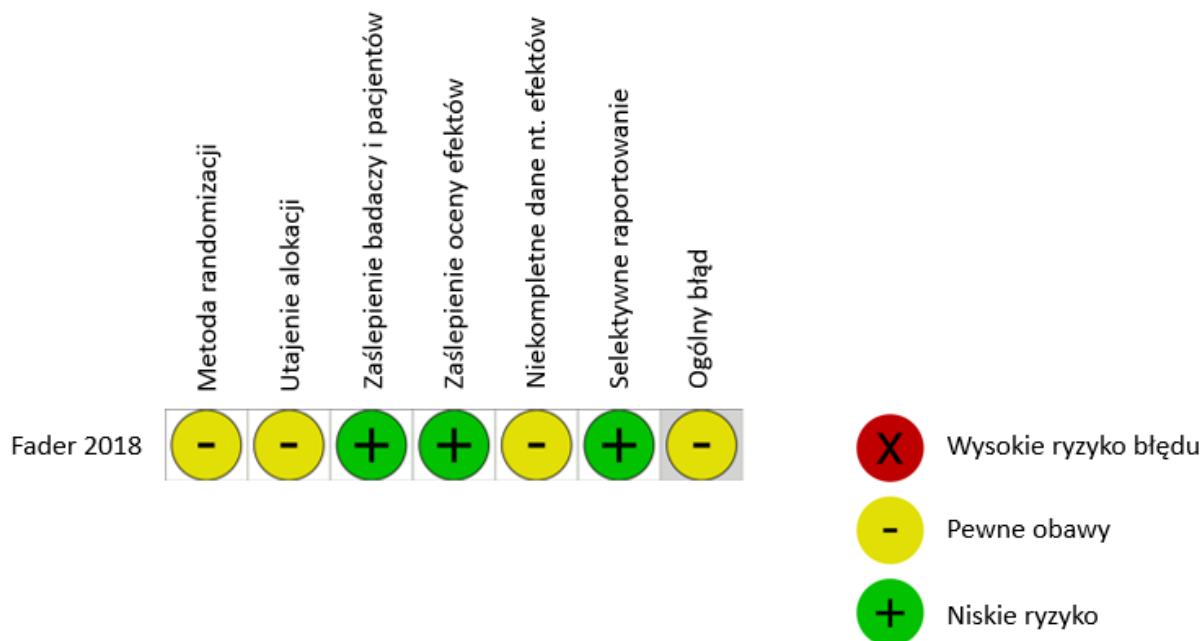
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Fader 2018 i 2020 Tymon-Rosario 2021 NCT01367002 <u>Źródło finansowania:</u> Genentech Inc	Badanie 2 fazy: randomizowane, niezaślepienie, wieloośrodkowe <u>Interwencja</u> <ul style="list-style-type: none"> • Karboplatyna + Paklitaksel + Trastuzumab • Paklitaksel 175 mg/m² podawane dożylnie co 21 dni w 6 cyklach. • Karboplatyna AUC 5 podawana dożylnie co 21 dni w 6 cyklach. Od pierwszego dnia podawano dawkę wysycającą trastuzumabu 8 mg/kg w trakcie 90 minut. Rozpoczynając od 21 dnia pacjenci otrzymywali 6 mg/kg trastuzumabu dożylnie co 21 dni. Podawanie trastuzumabu dożylnie w dawce 6 mg/kg było kontynuowane przez czas	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany (stoper III lub IV) lub nawracający potwierdzony histologicznie surowiczy brodawczakowaty rak macicy z mierzalną chorobą; • Guz HER2/neu+ 3+ lub 2+ potwierdzony poprzez immunohistochemię z amplifikacją genu potwierdzoną w badaniu FISH. <u>Kryteria wyłączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • Historia innych inwazyjnych nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowych raków skóry; 	<u>Pierwszorzędowy</u> <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia bez progresji choroby, długość czasu od randomizacji do nawrotu choroby lub progresji lub śmierci z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze. <u>Drugorzędowy</u> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie; • Przeżycie całkowite; • Bezpieczeństwo oceniane zgodnie z powszechnymi kryteriami toksyczności CTCAE.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>nieokreślony co 21 dni po ukończeniu 6 cykli terapii cytotoksycznej do czasu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności.</p> <p><u>Komparator</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel 175 mg/m² podawany dożylnie co 21 dni w 6 cyklach. • Karboplatyna AUC 5 podawana dożylnie co 21 dni w 6 cyklach. <p><u>Czas obserwacji</u></p> <p>Co kwartał przez 2 lata i co 6 miesięcy przez 3 lata, a następnie co roku. W przypadku nawrotu choroby aż do śmierci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Istotne choroby serca potwierdzone w wywiadzie; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • Niestabilna sytuacja medyczna; • Uszkodzenie opon mózgowo-rdzeniowych; • Wcześniejsza terapia trastuzumabem; • Niekontrolowane drgawki; • Seropozytywność w kierunku HIV; • Aktywne zapalenie wątroby; • Skaza krwotoczna lub konieczność podawania dodatkowego tlenu. <p><u>Populacja</u></p> <p>N=58 (włączono 61, 3 zostały wykluczone, mediana wieku 69 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interwencja n=30, mediana wieku 66 (64-69); • Komparator n=28, mediana wieku 73 (68-78). 	

Skróty: AUC – Area under the curve (pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie); HER2 – Human epidermal growth receptor 2 (receptor czynnika wzrostu naskórka ludzkiego 2); CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (powszechne kryteria toksyczności)

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Włączone badania zostały ocenione zgodnie z narzędziem Cochrane do oceny randomizowanych badań klinicznych. Badanie Fader 2018 charakteryzowało się pewnym ryzykiem błędu.



Rysunek 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Fader 2018, według skali RoB 2

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration w badaniu Fader 2018

Oceniany element	Ryzyko błędu
Metoda randomizacji	Pewne obawy
Utajenie alokacji	Pewne obawy
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane nt. efektów	Pewne obawy
Selektywne raportowanie	Niskie

Ograniczenia jakości badania:

- badanie nie zostało zaślepienie;
- brak informacji o zaślepieniu badaczy;
- brak informacji o zaślepieniu randomizacji;
- nie zastosowano analizy ITT (Intention to treat analysis);
- badanie zostało przerwane przez osiągnięciem planowanej liczby uczestników;
- zadeklarowano potencjalne konflikty interesów bez wskazania, w jaki sposób zostały rozwiązane;
- mediana wieku pacjentek w grupie komparatora była wyższa w porównaniu do mediany wieku pacjentek w grupie interwencji (73 vs 66);
- przedstawiono wyniki z 90% przedziałem ufności, z uzasadnieniem „jak opisano w protokole”. W protokole brak uzasadnienia zmiany przedziału ufności z przyjętego 95% na 90%.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**7.4.1. Wyniki analizy skuteczności**

Wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

Badanie Fader 2018 i 2020

Tabela 12. Analiza skuteczności badania Fader 2018 i 2020

Punkt końcowy*	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Grupa eksperymentalna		Grupa kontrolna		HR (90% CI)
		n/N	mediana [mies.]	n/N	mediana [mies.]	
Populacja ogólna badania						
Przeżycie wolne od progresji choroby (Fader 2018)	10,0	15/30	12,6	25/28	8,0	0,44 (0,26-0,76)
Przeżycie wolne od progresji choroby (Fader 2020)	25,9	25/30	12,9	19/28	8,0	0,46 (0,28-0,76)
Przeżycie całkowite (Fader 2020)	25,9	b.d.	29,6	b.d.	24,4	0,58 (0,34-0,99)
Pacjenci z III lub IV studium choroby						
Przeżycie wolne od progresji choroby (Fader 2018)	10,0	b.d.	17,9	b.d.	9,3	0,40 (0,20-0,80)
Przeżycie wolne od progresji choroby	25,9	b.d.	17,7	b.d.	9,3	0,44 (0,23-0,83)

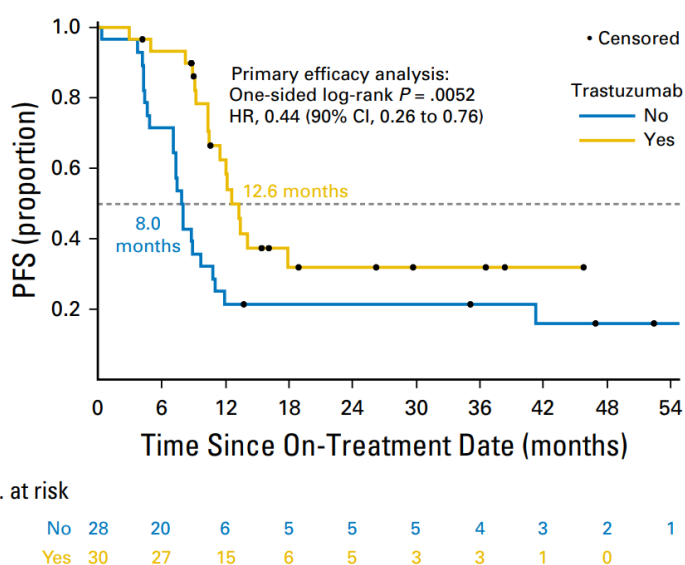
(Fader 2020)						
Przeżycie całkowite (Fader 2020)	25,9	b.d.	n.o.	b.d.	n.o.	0,49 (0,25-0,97)
Pacjenci z chorobą nawrotową						
Przeżycie wolne od progresji choroby (Fader 2018)	10,0	b.d.	9,2	b.d.	6,0	0,14 (0,04-0,53)
Przeżycie wolne od progresji choroby (Fader 2020)	25,9	b.d.	9,2	b.d.	7,0	0,12 (0,03-0,48)
Przeżycie całkowite (Fader 2020)	25,9	b.d.	22,5	b.d.	25,0	0,86 (0,36-2,1)

b.d. – brak danych; n.o. – nie osiągnięto

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

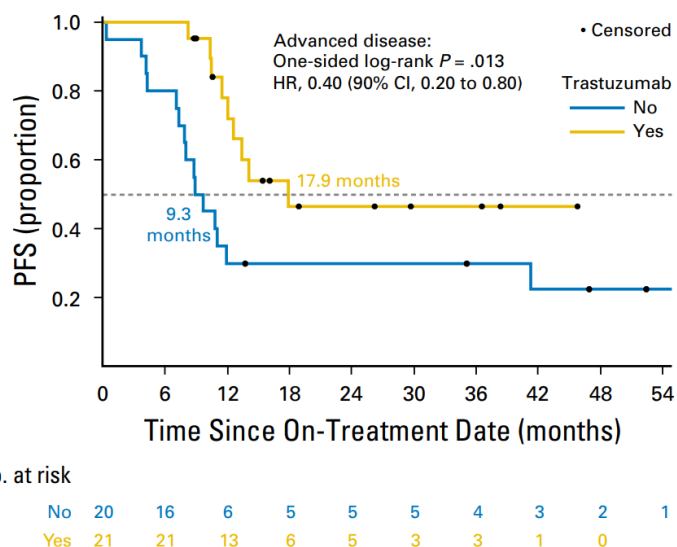
W populacji ogólnej mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 12,6 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 8 miesięcy w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,44; 90% CI: 0,26 do 0,76).

A



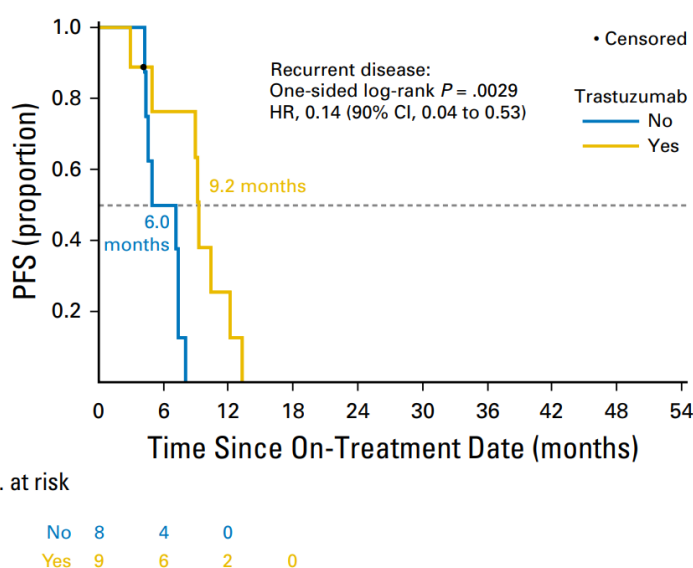
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS wszystkich pacjentów (Fader, 2018)

W subpopulacji z zaawansowanym rakiem endometrium mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 17,9 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 9,3 miesiąca w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,40; 90% CI: 0,20 do 0,80).

B

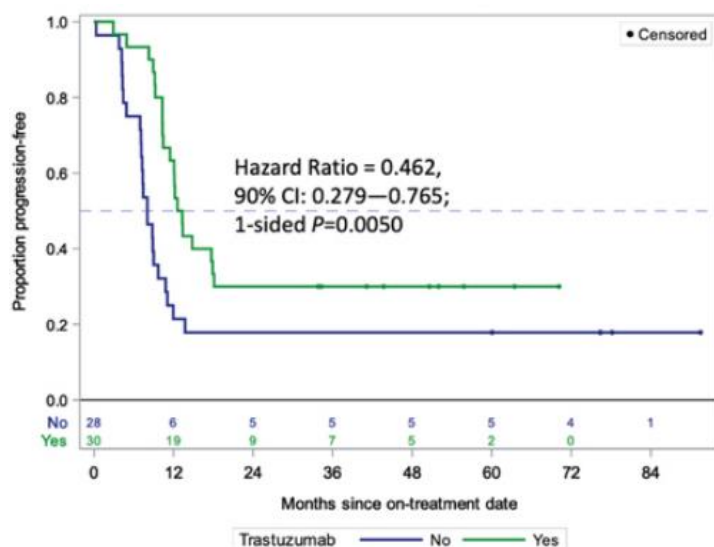
Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w subpopulacji z zaawansowaną chorobą (Fader, 2018)

W subpopulacji z nawrotowym rakiem endometrium mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,2 miesiąca w grupie trastuzumab oraz 6 miesięcy w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,14; 90% CI: 0,05 do 0,54).

C

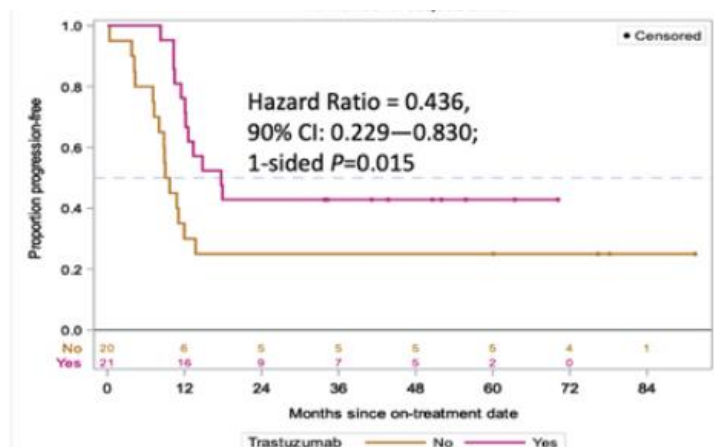
Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w subpopulacji z chorobą nawrotową (Fader, 2018)

W populacji ogólnej uaktualniona mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 12,9 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 8 miesięcy w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,46; 90% CI: 0,28 do 0,76).



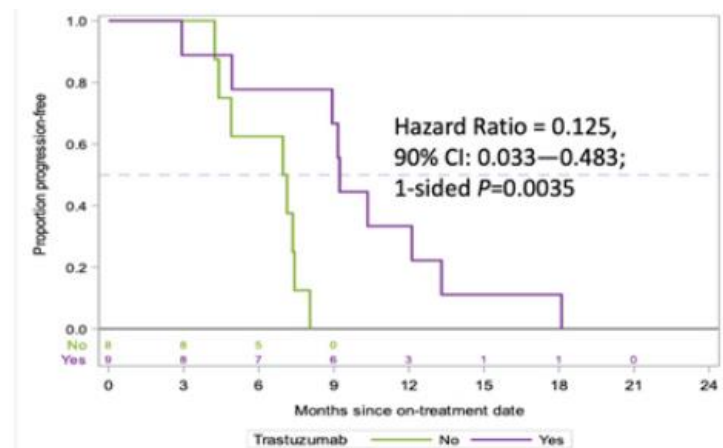
Rysunek 5. Uaktualnione krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla wszystkich pacjentów (Fader, 2020)

W subpopulacji z zaawansowanym rakiem endometrium uaktualniona mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 17,7 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 9,3 miesiąca w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,44; 90% CI 0,23 do 0,83).



Rysunek 6. Uaktualnione krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w subpopulacji z zaawansowaną chorobą (Fader, 2020)

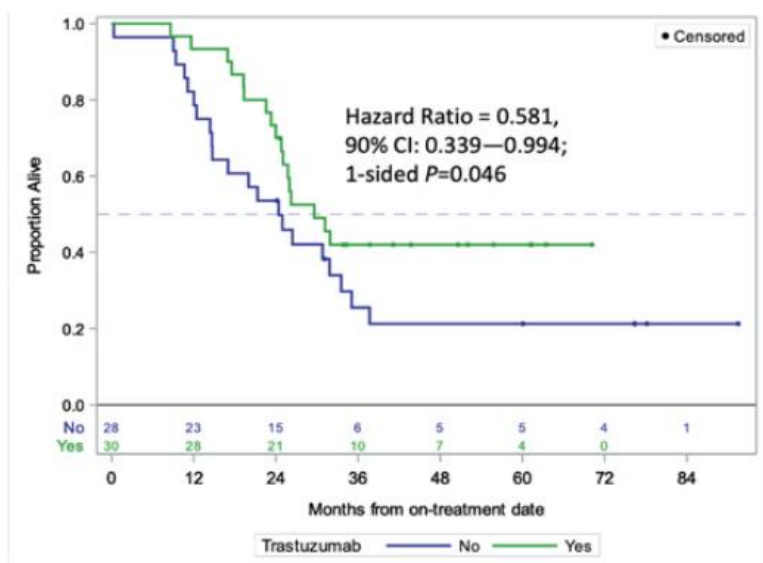
W subpopulacji z nawrotowym rakiem endometrium uaktualniona mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,2 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 7 miesięcy w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,12; 90% CI 0,03 do 0,48).



Rysunek 7. Uaktualnione krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w subpopulacji z chorobą nawrotową (Fader, 2020)

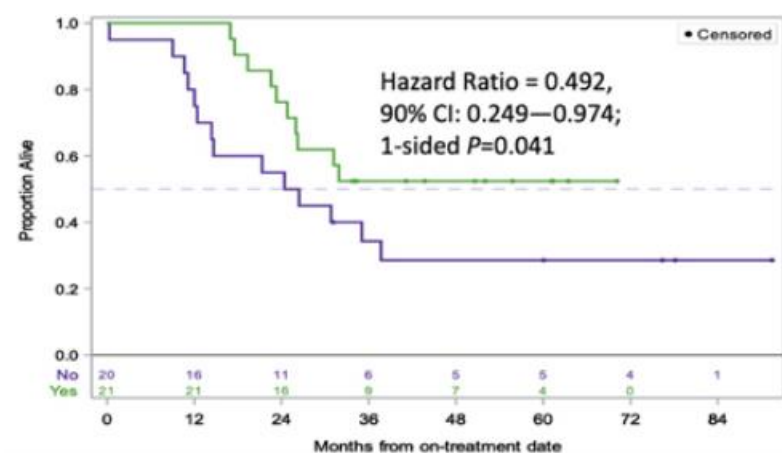
Przeżycie całkowite (OS)

W populacji ogólnej badania mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,6 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 24,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,58; 90% CI: 0,34 do 0,99).



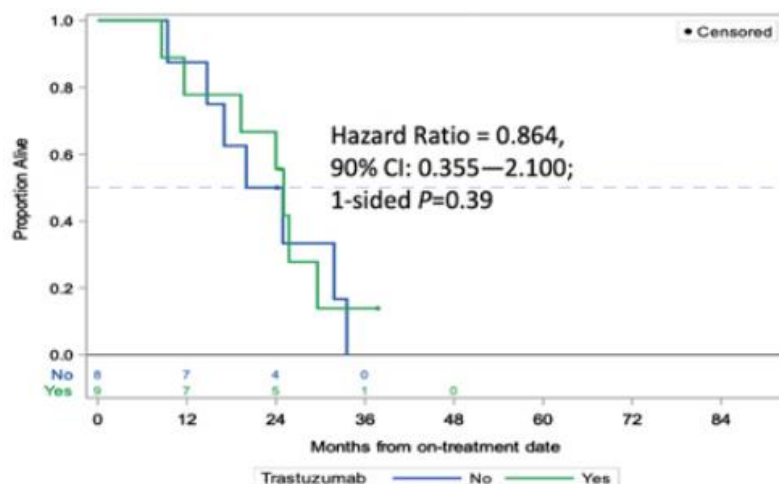
Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS u wszystkich pacjentów (Fader, 2020)

W subpopulacji z zaawansowanym rakiem endometrium mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie leczonej trastuzumabem, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 25,4 miesiąca. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy eksperymentalnej (HR 0,49; 90% CI: 0,25 do 0,97).



Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS w subpopulacji z zaawansowaną chorobą (Fader, 2020)

W subpopulacji z nawrotowym rakiem endometrium mediana przeżycia całkowitego wyniosła 25 miesięcy w grupie trastuzumabu oraz 22,5 miesiąca w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. (HR 0,86; 90% CI 0,36 do 2,10).



Rysunek 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitej subpopulacji z chorobą nawrotową (Fader, 2020)

Odpowiedź na leczenie

Poniżej podano najlepsze odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z nawrotem choroby mierzone w skali RECIST.

W grupie kontrolnej u dwóch pacjentów (25%) odnotowano całkowitą odpowiedź (CRs) na leczenie, u czterech (50%) częściową odpowiedź na leczenie (PRs), u jednego (12,5%) stabilną chorobę (SD) a u innego (12,5%) progresję choroby.

W grupie eksperymentalnej u jednego z pacjentów (11%) odnotowano całkowitą odpowiedź (CR), u trzech częściową (56%), u pięciu (56%) stabilną chorobę. Nie odnotowano progresji choroby.

Korzyść kliniczną osiągnięto zatem 87,5% w ramieniu kontrolnym i 100% ($p = 0,47$) w ramieniu eksperymentalnym z obiektywną odpowiedzią wynoszącą odpowiednio 75% i 44% ($p = 0,33$).

7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pacjenci biorący udział w badaniu (58), jak i pacjenci z niego wykluczeni (3) zostali poddani analizie pod kątem toksyczności trastuzumabu, 57 z nich doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego podczas trwania terapii. W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie zdarzenia niepożądane III i IV stopnia, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta. Największą różnicę w występowaniu zdarzeń niepożądanych w badanych grupach, można zaobserwować w częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem ($n=5$) zostały odnotowane w grupie eksperymentalnej. Aczkolwiek 2 z 5 zdarzeń uznano za niepowiązane z badanym lekiem, kolejne 2 jako mało prawdopodobne, a jedno jako możliwe.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane zareportowane w publikacji Fader 2018

Zdarzenie niepożądane	Grupa kontrolna (N = 28)		Grupa eksperymentalna (N=32)		Obie grupy (N=60)	
	n	%	n	%	n	%
Zmniejszona liczba neutrofilii	5	18	4	13	9	15
Anemia	2	7	6	19	8	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego – inne (neutropenia)	1	4	5	16	6	10
Nadciśnienie*	0	0	5	16	5	8
Hiperglicemia	1	4	3	9	4	7
Zmniejszona liczba białych krwinek	1	4	3	9	4	7
Biegunka, zapalenie okrężnicy i zapalenie jelit	1	4	3	9	4	7
Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe	2	7	1	3	3	5

Ból brzucha	0	0	2	6	2	3
Odwodnienie	1	4	1	3	2	3
Neutropenia gorączkowa	1	4	1	3	2	3
Hiponatremia	2	7	0	0	2	3
Niedotlenienie	0	0	2	6	2	3
Niedrożność jelita cienkiego	1	4	1	3	2	3
Ostre uszkodzenie nerek	1	4	0	0	1	2
Aspiracja	0	0	1	3	1	2
Ból kości	0	0	1	3	1	2
Zaburzenia poznawcze	0	0	3	9	1	2
Zaparcia	0	0	1	3	1	2
Zwiększone stężenie kreatyniny	1	4	0	0	1	2
Duszność	0	0	1	3	1	2
Zmęczenie	0	0	1	3	1	2
Gastropareza	1	4	0	0	1	2
Krwiomocz	0	0	1	3	1	2
Hipokalemia	0	0	1	3	1	2
Dysfunkcja skurczowa lewej komory	0	0	1	3	1	2
Zmniejszona liczba limfocytów	0	0	1	3	1	2
Obwodowa neuropatia czuciowa	1	4	0	0	1	2
Zmniejszona liczba płytek krwi	0	0	1	3	1	2
Wysięk opłucnowy	1	4	0	0	1	2
Zaburzenia psychiczne - inne (obniżony poziom świadomości)	1	4	0	0	1	2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych - inne	1	4	1	3	1	2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0	0	1	3	1	2
Sepsa	0	0	1	3	1	2
Zakażenie układu moczowego	1	4	0	0	1	2
Wymioty	0	0	1	3	1	2
Zakażenie rany	1	4	0	0	1	2
Razem	27		51		78	

*Nie zaobserwowano istotnych różnic w toksyczności pomiędzy ramionami badania, nawet w przypadku nadciśnienia tętniczego.

7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Herceptin (15 września 2016):

Wśród najbardziej ciężkich i (lub) częstych działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu trastuzumabu (produkt leczniczy Herceptin), w postaci dożylniej i podskórnej, wymieniane są zaburzenia czynności serca, reakcje związane z wlewem, toksyczność hematologiczna (zwłaszcza neutropenia), zakażenia i reakcje związane z układem oddechowym.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 14. Kwota refundacji technologii alternatywnych u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) w latach 2014-2021 (w PLN)

Produkt jednostkowy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Carboplatinum	708 202	758 412	835 925	960 797	975 377	1 036 167	969 802	980 380
Cisplatinum	106 817	72 826	48 099	45 351	48 979	52 132	49 641	43 816
Dacarbazinum	19 029	15 178	17 537	13 688	14 164	13 770	12 562	15 780
Doxorubicinum	117 841	91 840	81 892	65 776	71 412	79 298	80 175	72 010
Etoposidum	6 363	10 816	9 000	5 340	4 757	5 046	5 602	9 221
Fluorouracilum	5 467	6 066	5 708	5 851	5 660	6 599	9 047	6 513
Paclitaxelum	670 969	695 260	711 837	707 491	709 081	822 070	802 354	758 114
Tamoxifenum	-	21	-	5,56	-	1	-	-
Vinorelbinum	32 473	21 285	16 899	20 172	44 114	14 738	40 011	30 281

Tabela 15. Refundacja ocenianych produktów leczniczych zawierających trastuzumab. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1082.0, Trastuzumabum							
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990855919	2 678,40	2 812,32	952,22	bezpłatny	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 20 ml	08715131016982	906,88	952,22	952,22	bezpłatny	0
Kanjinti, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiolka po 5 ml	08715131016975	2 539,25	2 666,21	2 666,21	bezpłatny	0
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku 15 ml	05901797710415	1 249,56	1 312,04	952,22	bezpłatny	0
Ogivri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05901797710781	3 161,16	3 319,22	2 666,21	bezpłatny	0
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. proszku	05415062339176	842,40	884,52	884,52	bezpłatny	0
Trazimera, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 420 mg	1 fiol. proszku	05415062346655	3 126,60	3 282,93	2 666,21	bezpłatny	0
Zercepac, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.	05055565766378	972,00	1 020,60	952,22	bezpłatny	0

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

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji trastuzumabu (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem) w leczeniu chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wykazującego nadekspresję białka HER2.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2024 r. do grudnia 2025 r.

Przedstawiono wydatki inkrementalne wynikające ze stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatiną w miejsce paklitakselu i karboplatyny na jednego pacjenta oraz w przeliczeniu na prognozowaną populację docelową. Założono że trastuzumab będzie podawany wszystkim pacjentom spełniającym kryteria włączenia.

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.2.3.).

8.2.1. Dane wejściowe

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby nowych zachorowań na nowotwory złośliwe trzonu macicy raportowanych przez KRN w latach 2000 – 2020. Prognozy na lata 2024 oraz 2025 dokonano przy użyciu regresji liniowej. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Poissona i tożsamościowej funkcji wiążącej.

Tabela 16. Zachorowania na nowotwory złośliwe trzonu macicy wg. KRN wraz z predykcją Agencji

Populacja	KRN											Predykcja				
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nowo zdiagnozowani chorzy	5125	5251	5426	5706	5944	6243	6266	5984	6059	6023	5238	6565	6705	6845	6985	7126

Odsetek pacjentów z rakiem surowiczym wśród nowo zdiagnozowanych oraz odsetek surowicznych nowotworów endometrium wykazujących nadekspresję HER2 przyjęto na podstawie danych World Health Organisation (WHO 2021).

Tabela 17. Parametry wykorzystane do szacunków populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Udział nowotworów surowicznych wśród rozpoznawanych nowotworów endometrium	10%	WHO 2021
Odsetek surowicznych nowotworów endometrium wykazujących nadekspresję HER2	33,3%	WHO 2021

Tabela 18. Prognozowana wielkość populacji docelowej

Populacja	Predykcja	
	2024	2025
Nowo zdiagnozowani chorzy	6 985	7 126
Szacunkowa liczba chorych z podtypem surowiczym	699	713
Szacunkowa liczba chorych z podtypem surowiczym oraz nadekspresją HER2	233	237

Koszty

Koszt trastuzumabu przyjęto jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną w maju 2023 roku zgodnie z Komunikatem DGL (Komunikat DGL 2023).

Dawkowanie oraz ilość cykli terapii przyjęto na podstawie badania Fader 2018.

Koszt podania leku określono jako koszt świadczenia 5.08.05.0000172 – kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii.

Koszty związane z karboplatiną oraz paklitakselem tj. koszty substancji oraz koszty podania uznano za nieróżniące.

Koszt oznaczenia mutacji HER2 przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.53.01.0005001 - Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Koszt oznaczenia mutacji uwzględniono dla wszystkich pacjentów z surowiczym typem nowotworu.

Tabela 19. Parametry wykorzystane w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia masa ciała	75,4 kg	Analiza Weryfikacyjna OT.4231.72.2022
Dawkowanie	Dawka wysycająca: 8 mg/kg Dawka podtrzymująca: 6 mg/kg co trzy tygodnie	Fader 2018
Ilość cykli trastuzumabu	15	Fader 2018
Koszt za 1 mg trastuzumabu	1,55 PLN	Średni koszt rozliczenia substancji w maju 2023 r. Komunikat DGL 2023
Koszt podania	313 PLN	Koszt świadczenia 5.08.05.0000172 Komunikat DGL 17/2022
Oznaczenie mutacji HER2	648,96 PLN	Koszt świadczenia 5.53.01.0005001 Zarządzenie DSOZ 1/2022

8.2.1. Wyniki

Prognozowaną liczebność populacji oraz wpływ na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Populacja docelowa

Populacja	2024	2025
Pacjenci z surowiczym rakiem endometrium	699	713
Pacjenci z surowiczym rakiem endometrium wykazującym nadekspresję białka HER2	233	237

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet. Perspektywa NFZ

Koszty inkrementalne	Wynik z perspektywy NFZ (PLN)	
	2024	2025
Trastuzumabu	3 599 160	3 660 948
Oznaczenia mutacji HER2	453 623	462 708
Łącznie	4 052 783	4 123 657

Wyniki analizy w wariantach podstawowym i wariantach dodatkowych wskazują, że stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w miejsce paklitakselu i karboplatyny w populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika o około 4,053 mln złotych w 2024 oraz około 4,124 mln złotych w 2025 roku. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z ceną trastuzumabu wyniosą ok. 3,599 mln w 2024 roku i ok. 3,661 mln w 2025 roku. Inkrementalne wydatki związane z oznaczeniem mutacji HER2 wyniosą ok. 454 tysiące w 2024 oraz ok. 463 tysiące w 2025 roku.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.), pismem z dnia 06.07.2023 r. znak PLR.4504.624.2023.MK, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną trastuzumab (i.v.) w zakresie wskazania do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. rak endometrium.

Problem zdrowotny

Rak endometrium jest najczęstszym rodzajem raka macicy, stanowiącym ponad 90% przypadków. Częściej występuje u kobiet po menopauzie, najczęściej zachorowań występuje w 60.-70. r.ż. Wg KRN 5-letnie wskaźniki przeżyć wynoszą ok. 78,7%. W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 6 059 nowych przypadków raka trzonu macicy oraz 1 781 zgonów z tego powodu. Większość raków endometrium rozpoznaje się we wczesnym stadium (stadium FIGO I lub II). Nawroty występują w 10-15% przypadków, a do 80-90% z nich dochodzi w ciągu 3 lat. Lepszym rokowaniem charakteryzują się mniej zaawansowane stadia i histologia endometrioidalna, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych i typów surowicznych, jasnokomórkowych, czy mieszanych. Surowiczy rak endometrium to nowotwór o wysokim stopniu złośliwości, który charakteryzuje się rozlanym, wyraźnym pleomorfizmem jądrowym, zwykle ze złożonymi wzorcami wzrostu brodawkowatego i/lub gruczołowego oraz nieprawidłową ekspresją p53 i rozlaną ekspresją p16 w badaniu immunohistologicznym. Guz zazwyczaj rozwija się w zanikowym endometrium lub w polipie endometrium. Endometrium to błona śluzowa, którą wysłana jest jama macicy. Składa się z warstwy nabłonka walcowatego i tzw. podścieliska oraz gruczołów produkujących śluz. Rola endometrium jest powiązana ze stanem hormonalnym kobiety.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, ifofosfamidum, paclitaxelum, tamoxifenum, vincristinum oraz vinorelbium.

Analiza skuteczności

Analizę skuteczności oparto o wyniki randomizowanego badania drugiej fazy Fader 2018 w którym oceniano karboplatinę z paklitakselem z lub bez trastuzumabu u pacjentek z HER2/neu+ z chorobą zaawansowaną lub nawrotową.

Dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w populacji ogólnej:

- mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 12,9 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 8 miesięcy w grupie kontrolnej (HR 0,46; 90% CI: 0,28 do 0,76).
- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,6 miesiąca w grupie trastuzumabu oraz 24,4 miesiąca w grupie kontrolnej (HR 0,58; 90% CI: 0,34 do 0,99).

Odpowiedź na leczenie

W grupie kontrolnej u dwóch pacjentów (25%) odnotowano całkowitą odpowiedź (CRs) na leczenie, u czterech (50%) częściową odpowiedź na leczenie (PRs), u jednego (12,5%) stabilną chorobę (SD) a u innego (12,5%) progresję choroby.

W grupie eksperymentalnej u jednego z pacjentów (11%) odnotowano całkowitą odpowiedź (CR), u trzech częściową (56%), u pięciu (56%) stabilną chorobę. Nie odnotowano progresji choroby.

Korzyść kliniczną osiągnięto zatem 87,5% w ramieniu kontrolnym i 100% ($p = 0,47$) w ramieniu eksperymentalnym z obiektywną odpowiedzią wynoszącą odpowiednio 75% i 44% ($p = 0,33$).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Fader 2018 57 z 58 włączonych pacjentów doświadczyło więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego podczas trwania terapii. Największą różnicę w występowaniu zdarzeń niepożądanych w badanych grupach, zaobserwowano w częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem (n=5) zostały odnotowane w grupie eksperymentalnej (2 z 5 zdarzeń uznano za niepowiązane z badanym lekiem, kolejne 2 jako mało prawdopodobne, a jedno jako możliwe).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Rekomendacje dotyczące stosowania trastuzumabu w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium odnaleziono w trzech z siedmiu odnalezionych opracowań wytycznych klinicznych. Trastuzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem rekomendowało Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz German Guideline Program in Oncology (GGPO). Pozostałe organizacje nie odniosły się do miejsca trastuzumabu w terapii raka endometrium, lub odnotowały badanie kliniczne Fader 2018.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących refundacji trastuzumabu w surowiczym raku endometrium.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Prognozowana liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi 233 chorych w 1 roku refundacji oraz 237 chorych w 2 roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksellem i karboplatiną w miejsce paklitakselu i karboplatyny w populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika o około 4,053 mln złotych w 2024 oraz około 4,124 mln złotych w 2025 roku.

Opinia ekspertów klinicznych

Czterech z pięciu ekspertów wyraziło pozytywną opinię na temat dodatku trastuzumabu w chemioterapii u pacjentek z surowiczym rakiem endometrium. Podkreślano złe rokowanie pacjentek z wcześniej wymienionym typem raka oraz wynik podgrupy pacjentek z grupy eksperymentalnej z chorobą w stadium III i IV, w której nie osiągnięto mediany przeżycia. W opinii negatywnej zwrócono uwagę na niedostateczne dowody naukowe.

10. Źródła

Badania pierwotne	
Fader 2018	Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.76.5966 (dostęp: 10.08.2023 r.)
Fader 2020	Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/neu (NCT01367002): Updated overall survival analysis, <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> . https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/ (dostęp: 10.08.2023 r.)
Tymon-Rosario 2021	Trastuzumab tolerability in the treatment of advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress HER2/neu, <i>Gynecologic oncology</i> . https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34372971/ (dostęp: 10.08.2023 r.)
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
ESGO-ESTRO-ESP	ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, <i>International Journal of Gynecologic Cancer</i> . Available at: https://ijgc.bmj.com/content/31/1/12.long (dostęp: 09.08.2023 r.)
ESMO	Esmo Clinical practice guideline – endometrial cancer, ESMO https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gynaecological-cancers/endometrial-cancer (dostęp: 09.08.2023 r.)
ESMO-ESGO-ESTRO	ESMO-ESGO-Estro Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> . Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419353372?via%3Dihub (dostęp: 09.08.2023 r.)
GGPO	German guideline program in Oncology (GGPO) Leitlinienprogramm Onkologie: German Guideline Program in Oncology (GGPO). Available at: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/german-guideline-program-in-oncology/ (dostęp: 09.08.2023 r.)
NCCN	Uterine neoplasms, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology, JNCCN. Available at: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/2/article-p181.xml (dostęp: 09.08.2023 r.)
PTGO	Zalecenia Polskiego towarzystwa ginekologii onkologicznej dotyczące ... https://ptgo.pl/rekomendacje/zalecenia-polskiego-towarzystwa-ginekologii-onkologicznej-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-raka-endometrium-2023/ (dostęp: 09.08.2023 r.)
SEOM-GEICO	Seom-Geico Clinical Guidelines on Endometrial Cancer (2021). Available at: https://seom.org/images/SEOM_GEICO_clinical_guidelines_on_endometrial_cancer.pdf (dostęp: 09.08.2023 r.)
Pozostałe publikacje	
AOTMiT	Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 12/2022 (dostęp: 10.08.2023 r.)
Komunikat DGL 17/2022	Zarządzenie nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. W sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/166/Zarzadzenie-17_2022_DGL (dostęp: 09.08.2023 r.)
Komunikat DGL 2023	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8446.html (dostęp: 08.08.2023 r.)
Mayo Clinic	Endometrial cancer (2021) Mayo Clinic. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometrial-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352466 (dostęp: 10.08.2023 r.)
Passarello et al.	Kelly Passarello MSPAS et al. (2019) Endometrial cancer: An overview of pathophysiology, management, and care, <i>Seminars in Oncology Nursing</i> . https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208119300130 (dostęp: 10.08.2023 r.)
RoB2	Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. <i>BMJ</i> 2019; 366: l4898.
WHO 2021	Masood, M. and Singh, N. (2021) 'Endometrial carcinoma: Changes to classification (who 2020)', <i>Diagnostic Histopathology</i> , 27(12), pp. 493–499. doi:10.1016/j.mpdhp.2021.09.003.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 26.07.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#22	#11 AND #21	14
#21	#14 AND #17 AND #20	176
#20	#18 OR #19	44,648
#19	"Paclitaxel"[Mesh]	30,837
#18	paclitaxel*[Title/Abstract]	36,133
#17	#15 OR #16	20,558
#16	"Carboplatin"[Mesh]	13,019
#15	carboplatin*[Title/Abstract]	17,509
#14	#12 OR #13	14,456
#13	"Trastuzumab"[Mesh]	8,821
#12	TRASTUZUMAB*[Title/Abstract]	12,636
#11	#1 OR #10	53,005
#10	#5 AND #9	46,196
#9	#6 OR #7 OR #8	2,935,005
#8	malignan*[Title/Abstract]	689,169
#7	Neoplas*[Title/Abstract]	451,497
#6	cancer*[Title/Abstract]	2,263,923
#5	#2 OR #3 OR #4	115,763
#4	uterine cancer*[Title/Abstract]	3,944
#3	uterine mucos*[Title/Abstract]	412
#2	endometr*[Title/Abstract]	112,744
#1	"Endometrial Neoplasms"[Mesh]	25,935

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 26.07.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp endometrium tumor/	82624
#2	endometr*.ab,kw,ti.	159848
#3	uterine mucos*.ab,kw,ti.	343
#4	uterine cancer*.ab,kw,ti.	5135
#5	2 or 3 or 4	163176
#6	cancer*.ab,kw,ti.	3152961
#7	Neoplas*.ab,kw,ti.	425591
#8	malignan*.ab,kw,ti.	974209
#9	6 or 7 or 8	3940889
#10	5 and 9	68714
#11	1 or 10	105364
#12	exp trastuzumab/	49346
#13	TRASTUZUMAB*.ab,kw,ti.	24326

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	12 or 13	51473
#15	carboplatin*.ab,kw,ti.	33181
#16	exp carboplatin/	86101
#17	15 or 16	89244
#18	paclitaxel*.ab,kw,ti.	59535
#19	exp paclitaxel/	133682
#20	18 or 19	138599
#21	14 and 17 and 20	4287
#22	11 and 21	287

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: (26.07.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1019
#2	(endometr*):ti,ab,kw	13101
#3	(uterine mucos*):ti,ab,kw	193
#4	(uterine cancer*):ti,ab,kw	5213
#5	#2 OR #3 OR #4	17648
#6	(cancer*):ti,ab,kw	198556
#7	(Neoplas*):ti,ab,kw	109408
#8	(malignan*):ti,ab,kw	32201
#9	#6 OR #7 OR #8	233427
#10	#5 AND #9	8133
#11	#1 OR #10	8134
#12	(TRASTUZUMAB*):ti,ab,kw	3408
#13	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	1069
#14	#12 OR #13	3408
#15	(carboplatin*):ti,ab,kw	8425
#16	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	2978
#17	#15 OR #16	8425
#18	(paclitaxel*):ti,ab,kw	12199
#19	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	4535
#20	#18 OR #19	12199
#21	#14 AND #17 AND #20	157
#22	#11 AND #21	15

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

