

LECZENIE CHORYCH NA RAKA ENDOMETRIUM (ICD-10: C54)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium: I. w I linii leczenia systemowego: 1) dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimab w monoterapii; 2) durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem w zależności od statusu molekularnego guza; 3) pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii; II. w kolejnej linii leczenia systemowego: 1) dostarlimab w monoterapii; 2) pembrolizumab w monoterapii. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych terapii.	1. Dawkowanie 1.1. Dostarlimab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w I linii leczenia Zalecana dawka wynosi 500 mg dostarlimabu w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (w dawce 175 mg/m² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie dostarlimab w monoterapii 1000 mg co 6 tygodni (3 tygodnie pomiędzy cyklem 6, a cyklem 7). 1.2. Durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie durwalumab w monoterapii lub w skojarzeniu z olaparybem w I linii leczenia Zalecana dawka wynosi 1120 mg durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (w dawce 175 mg/m² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 4-6 cyklach. Po zakończonej chemioimmunoterapii przerwa do kolejnego cyklu wynosi 3 tygodnie, a następnie durwalumab podawany jest w dawce 1500 mg co 4 tygodnie.	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) ocena obecności niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) – dopuszczalna jest ocena na podstawie wyniku wykonanego wcześniej testu w kierunku MMR lub MSI, o ile badanie przeprowadzone było zwalidowaną metodą diagnostyczną; 9) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 11) badanie TK lub MR jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 5) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. dostarlimabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimabem w monoterapii	Maksymalna całkowita dawka dobową olaparybu w skojarzeniu z durwalumabem wynosi 600 mg. Leczenie należy rozpocząć co najmniej 3 tygodnie do maksymalnie 9 tygodni po dniu ostatniego wlewu chemioterapii. Nie zaleca się zmniejszania dawki durwalumabu. 1.3. Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w I linii leczenia Zalecana dawka pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z karboplatiną (w dawce AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (w dawce 175 mg/m² pc.) co 3 tygodnie w pierwszych 6 cyklach, a następnie pembrolizumab w monoterapii 400 mg co 6 tygodni. 1.4. Dostarlimab w monoterapii w kolejnej linii leczenia Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach (3 tygodnie pomiędzy cyklem 4, a cyklem 5). 1.5. Pembrolizumab w monoterapii w kolejnej linii leczenia Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Nie dopuszcza się możliwości zamiany leków.	12) EKG; 13) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej; 6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (PT); 7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT); 8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4; 9) EKG; 10) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Badania laboratoryjne wykonuje się: <u>w przypadku I linii leczenia systemowego:</u> Dostarlimab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu z chemioterapią) a następnie co 3 miesiące. Durwalumab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem durwalumabu z chemioterapią) a następnie co 3 miesiące.
--	---	---

1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze): a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV: – w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, – w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, – w stopniu IIIC1 w przypadkach mięsakoraków, postaci jasnokomórkowych, surowiczych i mieszanych bez względu na obecność choroby resztkowej, lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) albo brak tych zaburzeń, tj. prawidłowa naprawa	2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Olaparyb – co 1 miesiąc (nie dotyczy pkt 6,7,8). Pembrolizumab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem pembrolizumabu z chemioterapią) a następnie co 3 miesiące. <u>w przypadku kolejnej linii leczenia systemowego:</u> Dostarlimab – co 3 tygodnie (tzn. przed każdym podaniem dostarlimabu w monoterapii) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. Pembrolizumab – co 3 lub co 6 tygodni (tzn. przed każdym podaniem, w zależności od wybranego schematu podawania) przez pierwsze 3 miesiące leczenia i następnie co 3 miesiące. 2.2. Monitorowanie skuteczności 1) badanie TK lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała powinny być wykonywane co 3 miesiące przez 12 miesięcy i następnie co 6 miesięcy; 2) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym: a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich
---	--	---

nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. proficient mismatch repair, pMMR) lub stabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite stable, MSS), potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 1.2.2. durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem lub bez olaparybu w zależności od statusu molekularnego guza 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego (w przypadku postaci mieszanych co najmniej 10% komórek muszą stanowić mięsakoraki, raki jasnokomórkowe lub surowicze): a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV: – w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, – w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub		przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	--

d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 12 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem: a) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem. albo b) brak zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite stable; bez MSI-H) - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 1.2.3. pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumabem w monoterapii 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV:		
--	--	--

– w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, – w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 12 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) albo brak tych zaburzeń, tj. prawidłowa naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. proficient mismatch repair, pMMR) lub stabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite stable, MSS), potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 1.2.4. dostarlimabem albo pembrolizumabem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego		
--	--	--

- 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium $\geq$ IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego;
- 2) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
- 3) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę;
- 4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Określenie czasu leczenia w programie

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

- 1) stosowania dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może trwać maksymalnie 36 miesięcy.
- 2) stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii jako leczenia podtrzymującego, może

trwać maksymalnie 20 cykli (6 cykli z chemioterapią, a następnie 14 cykli w monoterapii).

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na dostarlimab albo durwalumab albo olaparyb albo pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni;
- 3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;
- 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.