



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Olaparibum we wskazaniu:

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny;
- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny

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

Raport nr: OT.4221.42.2021

Data ukończenia: 2 kwietnia 2021 r.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BRCA	gen podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility gene)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	The European Society for Medical Oncology
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy (ovarian)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics Committee on Gynecologic Oncology)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAS	Haute Autorité de Santé
HBOC	rodzinny rak piersi i jajnika (ang. hereditary breast/ovarian cancer)
HGSC	rak surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma)
HNPCC	rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego (ang. hereditary non-polyposus colorectal cancer)
HR	iloraz ryzyka (ang. hazard ratio)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
LGSC	rak surowiczy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. low-grade serous carcinoma)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PARP	polimeraza poli(ADP-rybozy) (ang. Poly (ADP-ribose) polymerase)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RECIST	kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Problem zdrowotny.....	10
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	16
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	17
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	20
5. Opinie ekspertów klinicznych	22
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	23
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	28
7. Wskazanie dowodów naukowych	30
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	31
7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	35
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	38
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	38
9. Kluczowe informacje i wnioski	39
10. Źródła.....	43
11. Załączniki.....	45
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	45
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	47
11.3. Treść programu lekowego B.80	48
[REDAKCYJNE]	51

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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 (AstraZeneca AB).

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

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

2021-03-25
PLR.4504.250.2021.MO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- olaparibum w postaci kapsułek w zakresie wskazań:
 - „leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny”;
 - „leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny”.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, 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:

- Olaparibum

Produkt leczniczy zawierający substancję czynną olaparibum, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (Dz. U. z 2021 r. poz. 12) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających olaparibum

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Lynparza, kaps. twarde, 50 mg	448 szt.	05902135480052	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja

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

- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny

- *w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny*
-

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. z 2021 r. poz. 523), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.), pismem z dnia 25 marca 2021 r. znak PLR.4504.250.2021.MO (data wpływu do AOTMiT 25.03.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- olaparibum w postaci kapsułek

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj. we wskazaniach:

- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny,
- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Olaparyb w postaci kapsułek (produkt leczniczy Lynparza, kaps. twarde, 50 mg) jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Produkt ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. Treść programu lekowego zamieszczono w załączniku 11.3. W przypadku objęcia refundacją olaparybu w postaci kapsułek w ramach wnioskowanych wskazań, odmiennych niż określone w ChPL, będzie on refundowany w ramach nowego programu lekowego, którego treść przedstawiono w załączniku 11.4.

Pierwsze wskazanie określone w proponowanym programie lekowym nie różni się zasadniczo od wskazania określonego w programie (poza usunięciem konieczności rozpoznania raka nabłonkowego). Natomiast w przypadku drugiego wskazania różnica obejmuje konieczność wykrycia mutacji w przypadku wskazania wynikającego z programu. Wskazania określone w programie opisano poniżej:

- chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej)) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny,
- chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny.

Należy zauważyć, iż treść proponowanego programu lekowego, w zakresie charakterystyki populacji docelowej, jest zgodna z programem lekowym ocenianym w ramach analizy weryfikacyjnej OT.4331.8.2020 dotyczącej produktu Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek. Ponadto wskazania pozarejestracyjne przedstawione w treści zlecenia MZ, stanowią wskazania rejestracyjne dla produktu Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek.

Z treści korespondencji MZ skierowanej do prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej wynika, iż celem przekazanego wniosku jest *ewentualne rozstrzygnięcie Ministra Zdrowia o objęciu refundacją obu form leku Lynparza w przedmiotowych obu wskazaniach.*

Z uwagi na fakt, iż produkt Lynparza w postaci tabletek w przypadku pozytywnej decyzji administracyjnej MZ będzie refundowany we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym, w niniejszej analizie

rozpatrzono możliwość stosowania produktu Lynparza w postaci kapsułek również we wskazaniach wynikających z załączonego programu lekowego.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jajnika

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe.

- Klasyfikacja histologiczna

Do głównych typów histologicznych raka jajnika wg klasyfikacji WHO z 2003 roku należą raki: surowiczy, śluzowy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych i płaskonabłonkowy. Typ surowiczy, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80% przypadków raka jajnika).

Tabela 2. Główne grupy nowotworów złośliwych jajnika w klasyfikacji WHO z 2003 roku

Grupa		Typ histologiczny
I.	Nowotwory nabłonkowe	Surowicze
		Śluzowe
		Endometrialne
		Mezonefroidalne
		Guz Brennera
		Mieszane
		Niezróżnicowane
		Niesklasyfikowane
		Niezróżnicowane
II.	Gonadalne ze sznurów płciowych i zrębu jajnika	Ziarniszczak
		Otoczkowiak
		Jądrzak
		Gynandroblastoma
		Niesklasyfikowane
III.	Z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy zarodkowe	Rozrodczak
		Guz pęcherzyka żółtkowego
		Rak zarodkowy
		Nabłoniak kosmówkowy
		Potworniak
		Polyembrioma

- Klasyfikacja stopni zróżnicowania histologicznego (grading)

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zróżnicowania histologicznego (ang. grading - G), określany w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zróżnicowane (G1), średnio (G2) lub źle zróżnicowane (G3).

W 2004 roku Kurman zaproponował nowy podział raków jajnika na typ I i typ II. Do typu II raka jajnika zalicza się guzy surowicze (G3), endometrioidalne (G3), raki niezróżnicowane i mięsakoraka. Ta grupa stanowi 75% zachorowań, rozpoznawane są później – w III i IV stopniu zaawansowania, wcześniej dają nawroty

i charakteryzuje je złe rokowanie. Pozostałe raki jajnika: rak surowiczy niskozróżnicowany, rak śluzowy, endometroidalny (G1 i G2), śluzowy, jasnokomórkowy, Brennera zalicza się do typu I. Rozpoznawane są one w niższych stopniach zaawansowania, a ich rokowanie jest znacznie lepsze.

Należy zauważyć, iż zgodnie z powyższą klasyfikacją, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika występują tym samym dwa typy raka surowiczego: surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma – HGSC) i typ surowiczy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. low-grade serous carcinoma – LGSC). Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu niskozróżnicowanego. W tej grupie według podziału Kurmana i wsp. Z 2004 r. znajduje się również niskozróżnicowany rak endometrialny, jednakże część badaczy kwestionuje istnienie niskozróżnicowanego raka endometrioidalnego i klasyfikuje go jako wariant niskozróżnicowanego raka surowiczego.

- Klasyfikacja ze względu na obecność mutacji

Większość zachorowań na raka jajnika stanowią przypadki sporadyczne. Natomiast około 15-24% przypadków stanowią dziedziczne postaci tego nowotworu, za które odpowiedzialne są mutacje w genach. Do kategorii rodzinnego raka jajnika zalicza się głównie 3 zespoły nowotworowe:

- Rodzinny rak jajnika (ang. site specific hereditary ovarian cancer - SSHOC);
- Rodzinny rak piersi i jajnika (ang. hereditary breast/ovarian cancer - HBOC);
- Rodzinny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, ang. hereditary non-polyposus colorectal cancer - HNPCC).

W większości, ok. 90-95%, przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 – predysponujące również do zachorowania na raka piersi. Obecność mutacji w genie BRCA1 zwiększa ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiety do ok. 16-60%, a mutacji w genie BRCA2 do ok. 11-27%, w porównaniu do ryzyka wielkości 1,6% przy braku takiej mutacji. Ze względu na ograniczenia stosowanych obecnie badań wykrywających mutacje, brak stwierdzenia mutacji w genie BRCA nie wyklucza jednak genetycznego podłoża raka jajnika.

Poza postaciami dziedzicznymi raka, w których dziedziczone są germinalne mutacje w genach BRCA (ang. germline BRCA mutation – gBRCAm), rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki sporadycznych mutacji w genach BRCA w komórkach guza (ang. somatic BRCA mutation – sBRCAm). W odniesieniu do potencjalnych różnic pomiędzy rakiem jajnika z gBRCAm i sBRCAm – wyniki badania opublikowanego w 2010 roku wskazują na brak różnic klinicznych i patologicznych pomiędzy wspomnianymi subpopulacjami.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC, ang. *primary peritoneal serous carcinoma*) (synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowaty, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet.

Pierwotny rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika. Rozpoznawany jest najczęściej w 4.–6. dekadzie życia.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.4331.8.2020 Lynparza

Epidemiologia

Rak jajnika

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3700 zachorowań rocznie) wśród zachorowań na nowotwory u kobiet oraz stanowiły 4. pod względem częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów kobiet (około 2700 zgonów rocznie). Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności z powodu raka jajnika w Polsce w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

Tabela 3 Zachorowalność z powodu raka jajnika ICD-10 C56 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentek z rozpoznaniem C56	Zgony pacjentek z rozpoznaniem C56
2015	3 735	2 768
2016	3 717	2 639

Rok	Liczba pacjentek z rozpoznaniem C56	Zgony pacjentek z rozpoznaniem C56
2017	3 775	2 670

Nowotwory typu II stanowią 75% nowotworów jajnika. Niskoźródnicowane raki surowicze i endometrialne są najczęstsze w tej grupie.

Według wytycznych PTGO 2015 nosicielstwo mutacji BRCA1/2 dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika. U większości chorych z mutacją genu BRCA rozwijają się raki surowicze gruczołowe o wysokim stopniu złośliwości. Inaktywacja genów BRCA występuje w ponad 40-50% przypadków HG-SOC.

Rak jajowodu

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14–1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodno, a zachorowalność wynosi około 3,6/mln kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4.–6. dekadzie życia – średni wiek zachorowania to 55. rok życia (17–88 lat).

Ze względu na fakt, iż rak jajowodu klasyfikowany jest do kodu rozpoznania ICD-10 C57 Nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych nie ma możliwości przedstawienia wiarygodnych danych dotyczących jego epidemiologii na podstawie danych KRN.

Pierwotny rak otrzewnej

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2017 w Polsce postawiono takie rozpoznanie zaledwie u 101 kobiet, a u 114 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu. Utrudnieniem w określeniu zachorowalności na pierwotnego raka otrzewnej jest przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że pierwotny rak otrzewnej bywa włączany także do innych grup rozpoznań. Dodatkowo polskie dane odbiegają od doniesień światowych, w których ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika. W Polsce w 2017 r. odnotowano 3 775 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 378 kobiet.

W przypadku nowotworów otrzewnej u około 7% pacjentek występuje mutacja w genie BRCA₁. Brak jest dotychczas danych dotyczących występowania raka u pacjentów z mutacją w genie BRCA₂.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.4331.8.2020 Lynparza

Etiologia

Rak jajnika

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Rak jajowodu

Przypuszcza się, że na rozwój raka jajowodu mają wpływ: czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią nowotworu jajowodu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2. W grupie pacjentek z obecnością powyższych mutacji rak jajowodu występuje 120 x częściej niż w pozostałej populacji i pojawia się 10 lat wcześniej niż sporadyczny rak jajowodu.

Dystalna część jajowodu stanowi miejsce rozwoju surowiczego raka wewnątrznałonkowego jajowodu. Według jajowodowej teorii powstawania raka jajnika rak ten jest uważany za prekursora niskoźródnicowanego surowiczego raka otrzewnej, jajnika i jajowodu.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny rak otrzewnej ma pochodzenie nabłonkowe i prawdopodobnie jego pierwotne umiejscowienie stanowią jajowody. Kobiety z mutacjami genu BRCA1 wykazują zwiększone ryzyko rozwoju pierwotnego raka otrzewnej.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.4331.8.2020 Lynparza

RokowanieRak jajnika

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej.

Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9%, a dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie – 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił, odpowiednio, 50,5% oraz 42,6%.

Rokowanie w raku jajnika zależy przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania

Wg stopnia zaawansowania							
FIGO I		FIGO II		FIGO III		FIGO IV	
IA	89,6%	IIA	70,7%	IIIA	46,7%	IV	18,6%
IB	86,1%	IIB	65,5%	IIIB	41,5%		
IC	83,4%	IIC	71,4%	IIIC	32,5%		
Wg stopnia zróżnicowania (grade)							
G1		G2		G3		GX	
57,2%		31,0%		28,5%		31,0%	

Na rokowanie pacjentów wpływa również występowanie nawrotów. Odsetek wznów w zależności od czasu zakończenia leczenia pierwszego rzutu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Podział chorych w zależności od czasu wystąpienia progresji choroby

Czas wystąpienia progresji	Częstość (%)	Kategorie w zależności od wrażliwości na pochodne platyny
Podczas chemioterapii	5,3	Niewrażliwe na platynę
0-6 miesięcy	17,2	Oporne
6-12 miesięcy	22,7	Częściowo wrażliwe
12-60 miesięcy	33,5	Wrażliwe
60-120 miesięcy	3,7	Wrażliwe
Bez wznowy po 120 miesiącach	17,7	Wyleczone

Zgony z powodu raka jajnika w 2015 r. wynosiły 6,2%. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił dla nowotworów złośliwych jajnika 6,9/ 1 mln.

Rak otrzewnej

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI w. wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej zgłoszonych w 2017 r. wyniosła

196, z czego 82 u mężczyzn i 114 u kobiet. Najwięcej zgonów z powodu nowotworów tkanek miękkich występuje po 50. roku życia. Ryzyko zgonu wzrasta wraz z wiekiem.

Nie do końca wyjaśniona jest kwestia rokowania w raku otrzewnej. Niektóre badania wskazują na duże podobieństwo przebiegu choroby do zaawansowanego raka jajnika, natomiast inne donoszą o gorszych wynikach leczenia i krótszym przeżyciu chorych.

Rak jajowodu

Wcześniej wykryty rak jajowodu może być często skutecznie wyleczony. W przypadku rozpoznania we wczesnej fazie choroby, kiedy rak jest tylko w błonie śluzowej jajowodu wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 95%. Jeśli rak rozprzestrzeni się na ściany jajowodu, to wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 45%. Ogólnie 5-letnie przeżycie chorych wynosi ok. 44-59%. Według Ciemieński 2013 w przypadku raka I stopnia przeżycie 5-letnie kształtuje się na poziomie 81%, II stopnia – 65%, III stopnia 54% i IV stopnia 36%.

Rak jajowodu w porównaniu z rakiem jajnika rozpoznawany jest na wcześniejszych stopniach zaawansowania, ze względu na fakt, iż w jego przypadku objawy kliniczne występują wcześniej. Cechuje się również lepszymi czynnikami prognostycznymi niż rak jajnika, co może sugerować odmienną biologię tego nowotworu.

Źródło: raport AOTMiT nr OT.4331.8.2020 Lynparza

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W niniejszym opracowaniu wykorzystano dane NFZ za lata 2016 – I połowa 2019, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C56 - nowotwór złośliwy jajnika, C57 - nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych i C48 - nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej oraz dane populacyjne z analizy wpływu na budżet wnioskodawcy dla leku Lynparza w postaci tabletek, które zostały zaprezentowane w analizie weryfikacyjnej OT.4331.8.2020.

- Rak nowo zdiagnozowany - leczenie podtrzymujące olaparybem po I linii chemioterapii

Na podstawie danych NFZ oszacowano, iż w 2018 r. było 3396 pacjentek przypisanych do kodów: C48, C56 lub C57 (13 pacjentek z rozpoznaniem C48, 3375 pacjentek z rozpoznaniem C56 i 8 pacjentek z rozpoznaniem C57), stosujących chemioterapię, które nie były do niej kwalifikowane we wcześniejszych latach.

Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej – prof. dr hab. Zbigniew Kojś w oszacowaniach własnych przedstawionych w AWA nr OT.4331.8.2020 w zakresie liczebności populacji wnioskowanej wskazał, iż wg KRN rocznie diagnozuje się ok. 3800 nowych zachorowań, spośród których 25% to nosicielki mutacji somatycznej lub germinacyjnej BRCA1/2. Odsetek osób, u których byłby stosowany olaparyb w tabletkach obejmowałaby, zdaniem eksperta, ok. 90% tej populacji po wykluczeniu przeciwwskazań do leczenia olaparybem.

Na podstawie powyższych danych analitycy Agencji oszacowali, iż populacja pacjentek, które będą stosowały olaparyb w tabletkach po pierwszej linii leczenia chemioterapią opartą na związkach platyny może obejmować od 764 do 855 osób.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla leku Lynparza w postaci tabletek liczebność populacji stosującej terapię podtrzymującą olaparybem (pacjentki rozpoczynające oraz kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) po I linii chemioterapii (rak nowo zdiagnozowany) w wariantcie podstawowym analizy oszacowano na [REDACTED].

- Rak nawrotowy – leczenie chorych po kolejnych liniach chemioterapii

W celu określenia populacji, która mogłaby stosować olaparyb w tabletkach w raku nawrotowym przedstawiono dane NFZ dotyczące finansowania olaparybu w kapsułkach w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48).

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji pacjentek z analizowanymi rozpoznaniem, które były leczone w latach 2016 - I połowa 2019 r. olaparybem w postaci kapsułek w ramach programu lekowego. Łączna liczba pacjentek, które zostały włączone do programu w tym okresie wyniosła 482.

Tabela 6 Liczba dorosłych pacjentek z rozpoznaniem ICD-10 C56, C57, C48, leczonych w ramach programu lekowego B.80 według danych NFZ

Rozpoznanie	2016	2017	2018	I połowa 2019
C56 - nowotwór złośliwy jajnika	11	212	309	309
C57 - nowotwór złośliwy innych i nie określonych żeńskich narządów płciowych	0	2	2	1
C48 - nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	0	0	0	0
Suma	11	214	311	310

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla leku Lynparza w postaci tabletek liczebność populacji stosującej terapię podtrzymującą olaparybem w postaci tabletek po leczeniu raka nawrotowego w wariantie podstawowym analizy oszacowano na odpowiednio [REDAKTOWANO] horyzontu czasowego analizy.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla leku Lynparza w postaci tabletek zgodnie z danymi klinicznymi oraz zapisami proponowanego programu lekowego przyjęto, iż leczenie będzie kontynuowane olaparybem w postaci kapsułek (brak możliwości zmiany postaci olaparybu przyjmowanego wcześniej) u pacjentek, które rozpoczęły takie leczenie wcześniej. Natomiast pacjentki „nowo zakwalifikowane” będą rozpoczynać terapię z zastosowaniem olaparybu w tabletkach. Zgodnie z ChPL „produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci (...)”.

- Łącznie

Dane NFZ nie pozwoliły na oszacowanie łącznej liczby pacjentek, które mogłyby stosować terapię olaparybem w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii, jak i po kolejnych liniach chemioterapii.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dla leku Lynparza w postaci tabletek liczebność populacji stosującej terapię podtrzymującą olaparybem w postaci tabletek (pacjentki rozpoczynające oraz kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich) w wariantie podstawowym analizy oszacowano na [REDAKTOWANO]. W przypadku terapii produktem Lynparza w postaci kapsułek przyjęto, iż będzie on stosowany jedynie u pacjentek z rakiem nawrotowym, które rozpoczęły terapię przed rozpoczęciem refundacji produktu Lynparza w postaci tabletek.

Komentarz analityków Agencji

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.8.2020 przedstawiono wątpliwości w zakresie oszacowań populacyjnych wnioskodawcy. Niemniej analitycy Agencji pragną wskazać, iż rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla olaparybu stosowanego w kapsułkach, w przypadku równoczesnego rozpoczęcia refundacji lekiem olaparyb w tabletkach nie powinno wpłynąć na zwiększenie liczebności populacji pacjentek kwalifikujących się do terapii.

Powyższe znajduje potwierdzenie w opiniach eksperckich prof. Mariusza Bidzińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej i [REDAKTOWANO], w których wskazali, iż rozpoczęcie refundacji produktu Lynparza w postaci tabletek wpłynie na stopniowe wycofanie z terapii produktu w postaci kapsułek.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej olaparyb w postaci kapsułek. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest jeden lek zawierający olaparyb w postaci kapsułek – Lynparza. Nie ma w refundacji produktów zawierających substancję czynną olaparyb w innej postaci.

Lek Lynparza w postaci kapsułek jest dostępny w ramach programu lekowego B.80 w leczeniu podtrzymującym dorosłych, platynowrażliwych chorych z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2, leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami leczenia zawierającymi pochodne platyny. Szczegółowy opis populacji znajduje się w załączniku 11.3.

Tabela 7. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego olaparyb

Nazwa handlowa	Lynparza
Refundowane prezentacje	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg
Kod ATC	L01XX46
Substancja czynna	Olaparibum
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	<p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza konieczne jest potwierdzenie u pacjenta obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji genu podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility gene, BRCA) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację BRCA powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu.</p> <p>Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami w genach BRCA1/2, zgodnie z lokalnymi regulacjami.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.</p> <p>Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Nie ma danych dotyczących powtórzonego leczenia produktem Lynparza po wystąpieniu progresji.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p> <p>Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p>W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zaleca się zmniejszenie jej do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p>
Wskazania zarejestrowane	Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny
Zakres wskazań objętych refundacją	Zgodnie z treścią programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Szczegółowy opis programu znajduje się w załączniku 11.3.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanym mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. base excision repair, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne</p>

Nazwa handlowa	Lynparza
	<p>napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR), która wymaga czynnych genów BRCA1 oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. non-homologous end joining, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.</p> <p>W modelach in vivo z dysfunkcją genu BRCA, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny.</p>
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 r.

Źródło: ChPL Lynparza (dostęp: 26.03.2021)

Komentarz Agencji

Warto podkreślić, że wskazania pozarejestacyjne przedstawione w treści zlecenia MZ dla ocenianej technologii (olaparyb w postaci kapsułek), stanowią wskazania rejestracyjne dla produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek. Wskazania rejestracyjne dla produktu Lynparza w postaci tabletek o mocy 100 i 150 mg, dotyczące raka jajnika brzmiały następująco:

produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny;
- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Zgodnie z ChPL Lynparza produkt w postaci kapsułek (50 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Lynparza (olaparyb) podlegał ocenie Agencji we wskazaniach obejmujących niskozróżnicowane raki jajnika.

W 2016 r. ocenie Agencji podlegał produkt Lynparza dostępny w postaci kapsułek do stosowania w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne m.in. ze względu na niepewność związaną z jakością dowodów klinicznych oraz duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej.

W 2019 r. lek Lynparza w postaci tabletek podlegał ocenie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu zgodnym z obecnie analizowanym, obejmującym leczenie: zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania u pacjentki, u której zastosowano chemioterapię opartą na związkach platyny. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Agencji były pozytywne.

W 2020 r. ocenie podlegały dwie prezentacje leku Lynparza w postaci tabletek w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Zarówno

stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa były pozytywne, pod warunkiem [REDAKTOWANE]

Tabela 8. Rekomendacje Agencji dotyczące produktów Lynparza w postaci kapsułek i tabletek

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko/ Opinia RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT/ Opinia AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. Prezesa AOTMiT</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 r.</p>	<p>Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 100 i 150 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”</p>	<p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg (...), 150 mg (...), w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48, pod warunkiem [REDAKTOWANE] oraz uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedno randomizowane badanie kliniczne – SOLO1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek vs placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny. Zgodnie z wynikami badania mediana przeżycia całkowitego w analizie częściowej (ang. interim) w 3-letnim okresie obserwacji nie została osiągnięta zarówno w ramieniu olaparybu, jak i placebo. (...) W badaniu wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe o 70% ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz o 50% niższe ryzyko drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z placebo. Analiza jakości życia w badaniu SOLO1 nie wykazała istotnego klinicznego wpływu leczenia olaparybem na jakość życia.</p> <p>W celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w populacji z nawrotowym niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 12 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2 i SOLO2).</p> <p>Zgodnie z wynikami badania SOLO2 (analiza końcowa) mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W przypadku przeprowadzenia analizy korygującej wpływ cross over – RPSFT mediana OS uległa wydłużeniu o 16,2 mies. w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44%. (...) W badaniach SOLO2 i Study 19 stosowanie olaparybu w tabletkach i kapsułkach wiązało się z istotnie statystycznie niższym o odpowiednio 70% i 83% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo. Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, (...) w badaniu SOLO2 i Study 19 nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. (...) Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach i tabletkach.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy CUA, przy objęciu refundacją olaparybu w tabletkach koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wynosi z perspektywy [REDAKTOWANE], a zatem [REDAKTOWANE], progno opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast na podstawie wyników CMA stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu z olaparybem w postaci kapsułek [REDAKTOWANE]</p> <p>Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza w postaci tabletek w ramach proponowanego programu lekowego (łącznie wśród chorych po 1 linii i po kolejnych liniach chemioterapii), wykazała, że wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE]</p> <p>Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg (...), 150 mg (...), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że ze względu na wzrost populacji leczonych chorych i duże obciążenie płatnika publicznego [REDAKTOWANE]</p> <p>Rada zgłasza następującą uwagę do projektu programu lekowego: Lynparza kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko/ Opinia RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT/ Opinia AOTMiT
		<p>dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p><i>W badaniu klinicznym III fazy olaparyb wpływał na przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę wykazanie wyższości olaparybu nad placebo w zakresie przeżycia bez progresji choroby, bez wykazania wyższości w zakresie przeżycia całkowitego, brak jednoznacznych wniosków w zakresie jakości życia oraz profil bezpieczeństwa (brak danych dla dłuższego okresu obserwacji), należy sądzić, iż lek wpływa na poprawę opieki zdrowotnej nad pacjentkami z analizowanej populacji.</i></p> <p>Podawanie olaparybu w formie tabletek (4 tabletki dziennie) jest bardziej odpowiednie niż w postaci kapsułek (16 kapsułek dziennie) w przypadku konieczności długotrwałego leczenia.</p>
<p>Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. AOTMiT</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r.</p>	<p>Lynparza (olaparyb), 150 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56)</p>	<p><u>Opinia AOTMiT:</u> AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Wyniki odnalezionego badania wskazują, że większy odsetek pacjentów nie doświadczał progresji choroby (ocenianej wg kryteriów RECIST) po 24. i 36. miesiącach w grupie olaparybu niż placebo. W chwili przeprowadzania analizy przeżycia bez progresji choroby, dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe (21% zdarzeń), w związku z czym niemożliwe jest wnioskowanie dot. wpływu zastosowania terapii olaparybem na wydłużenie przeżycia u pacjentek. Należy również podkreślić, że w niektórych sytuacjach wyniki dot. PFS nie korelują z rzeczywistą korzyścią dla chorego czy wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Dodatkowo mając na uwadze, wyniki dot. profilu bezpieczeństwa i jakości życia, sugerujące przewagę placebo, istnieje ryzyko, że podanie leku w ramach RDTL nie przełoży się na poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentek.</p> <p><u>Opinia RP:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Lynparza wymienionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Wyniki randomizowanej próby klinicznej wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) pod wpływem olaparybu. Wskazanie, którego dotyczy zlecenie, nie jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego, jednak różnica polegająca na przyjęciu przez pacjentkę odmiennej liczby cykli schematu z zastosowaniem platyny nie jest, zdaniem Rady, dostateczną przyczyną dla odmowy zastosowania leku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę na niepełną wiedzę dotyczącą przebiegu choroby. (...) We wspomnianym wyżej randomizowanym badaniu klinicznym poważne działania niepożądane (najczęściej niedokrwistość) występowały u około jednej piątej chorych. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.</p> <p>Koszty leczenia preparatem Lynparza są wysokie, biorąc pod uwagę horyzont czasowy stosowania leku. Hipotetyczne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem świadczeń u chorych o zbliżonej charakterystyce klinicznej są wysokie. Szacunki obciążone są jednak dużym marginesem niepewności.</p>
<p>Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 r. Prezesa AOTMiT</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r.</p>	<p>Lynparza (olaparyb), kapsułki twarde, 50 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”</p>	<p><u>Rekomendacja Prezesa Agencji:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448kaps., w ramach programu lekowego „ Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz. Analiza efektywności klinicznej została oparta o 1 randomizowane badanie, które charakteryzuje się licznymi niepewnościami i ograniczeniami (m.in. włącznie do badania populacji szerszej niż wnioskowana, przedstawienie wyników mimo nieosiągnięcia zakładanych warunków do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników dla punktów końcowych w zakresie przeżycia całkowitego, wystąpienie efektu cross over bias dla punktu końcowego przeżycie całkowite). (...)</p> <p>Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy technologia jest efektywna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. Jednakże analiza ekonomiczna</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko/ Opinia RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT/ Opinia AOTMiT
		<p>przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się istotnymi ograniczeniami wiarygodności przyjętych założeń takimi jak: odsetek pacjentek stosujących terapię w stanie bez progresji, założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia w zależności od przyjmowania leczenia, poziom uzyskanego efektu zdrowotnego w modelowaniu, które mają wpływ na uzyskiwane wyniki. Przedstawione wyniki są niepewne także z uwagi na: różnice w wartościach parametrów pomiędzy wykorzystanymi w modelu wnioskodawcy a wskazanymi w ramach uzupełnień do wniosku, różnice w efektach wykazanych w badaniu i uzyskanych z modelu, czy zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniającymi zmiany wątpliwych parametrów, wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.</p> <p>Ocena wpływu na budżet płatnika budzi wątpliwości pod względem danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła oraz przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej. Przedstawione dane w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia wydają się być zaniżone, co obniża wiarygodność przeprowadzonej analizy (...).</p> <p>Ze względu na brak aktywnego leczenia alternatywnego w ocenie Prezesa Agencji zasadne jest ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w momencie ukazania się nowych doniesień naukowych.</p> <p><u>Stanowisko RP:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza (olaparyb –OLP) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy poczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p> <p>Skuteczność OLP w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oceniano tylko w 1 badaniu RCT (STUDY 19). Jego wyniki (1) nie zostały dotąd potwierdzone w innych próbach klinicznych, (2) zostały częściowo opublikowane w opracowaniach wtórnych lub (3) są w ogóle nieupublicznione. W badaniu STUDY 19 wykazano statystycznie istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia bez progresji (PFS) o 3,6 miesiąca w całej grupie i o 6,9 miesiąca u chorych z mutacją BRCA. W porównaniu z grupą PLC, w ramieniu pacjentek stosujących OLP zaobserwowano znamienne zmniejszenie ryzyka progresji z powodu raka jajnika o 86%. Dane z analizy interim (mediana wynosząca 37,3 miesiąca obserwacji), po spełnieniu w 58% kryterium dojrzałości danych, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego. Badanie STUDY 19 zawiera szereg ograniczeń metodologicznych (m.in. cross-over bias, polegający na stosowaniu OLA poza protokołem oraz analiza typu interim), które zwiększają niepewność wnioskowania, a populacja RCT jest nieco inna niż opisana we wnioskowanym programie. W dostępnych przeglądach systematycznych oraz dokumentacji rejestracyjnej preparatu leczniczego Lynparza podkreśla się konieczność dalszych badań w ramach prób klinicznych III-fazy w celu weryfikacji niepewności związanych z analizą przeżywalności, profilem bezpieczeństwa oraz jakością życia pacjentów otrzymujących omawiany lek.</p> <p>Międzynarodowe rekomendacje FIGO 2015 wskazują, że w przypadku pacjentów bezobjawowych z nawrotowym rakiem jajnika właściwym postępowaniem jest opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii. Autorzy rekomendacji zwrócili uwagę na fakt, że producent olaparybu przedstawił dane przemawiające za korzyścią ze stosowania OLP u pacjentów z rakiem jajnika i mutacją BRCA, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii oraz że trwają kolejne dwie próby III-iej fazy: SOLO2 (OLP vs PLC w terapii podtrzymującej) oraz SOLO3 (OLP vs chemioterapia standardowa nowotworów nawrotowych).</p> <p>Amerykańskie wytyczne NCCN 2015 nie udzieliły rekomendacji dla OLP w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą płatynowrażliwą, ze względu na niewystarczające dowody.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W przypadku nowo zdiagnozowanego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej w chwili obecnej brak jest refundowanych terapii, które mogłyby być stosowane w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej

na związkach platyny. W związku z powyższym jako komparator dla analizowanej technologii należy uznać brak aktywnego leczenia.

Lek olaparyb w postaci kapsułek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.80 u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym, histologicznie rozpoznany surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej). Populacja pacjentek niekwalifikujących się dotychczas do refundowanego leczenia olaparybem w kapsułkach ze względu na inny typ niskozróżnicowanego raka (przede wszystkim pacjentki z rakiem endometrialnym z mutacją w genie BRCA 1/2 – niewielka populacja stanowiąca poniżej 3% populacji badania SOLO2, 2,5% populacji chorych z badania PAOLA [REDACTED]) w chwili obecnej nie ma dostępu do innej refundowanej terapii podtrzymującej. W związku z powyższym również w przypadku tej populacji komparatorem dla analizowanej terapii pozostaje brak aktywnego leczenia.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach korespondencji mailowej prowadzonej przez MZ z prof. Maciejem Krzakowskim, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o przedstawienie opinii w sprawie zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją przedmiotowego leku w zakresie wskazanego stanu klinicznego.

W odpowiedzi Konsultant Krajowy wskazał, iż *wydanie decyzji o objęciu refundacją olaparybu w zakresie wskazanego stanu klinicznego jest uzasadnione. Olaparyb powinien być dostępny w obu postaciach (tabletki i kapsułki). Konieczne jest wydanie w/w decyzji dla ratowania życia i zdrowia świadczeniobiorców ze względu na brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych.*

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych. Treść pytań i udzielonych odpowiedzi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Pytanie	Prof. dr hab. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	[REDAKTOWANE]
Czy rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Lynparza w postaci kapsułek wpłynie na zwiększenie jego wykorzystania w terapii?	<i>Zdecydowanie tak.</i>	Nie wpłynie.
Czy rozpoczęcie refundacji produktu Lynparza w postaci tabletek wpłynie na stopniowe wycofanie z terapii produktu w postaci kapsułek?	<i>Jestem przekonany, że tak. Postać kapsułek jest mniej komfortowa dla chorych niż tabletki.</i>	Tak
Czy istnieje możliwość całkowitej rezygnacji ze stosowania produktu Lynparza w postaci kapsułek na rzecz terapii z zastosowaniem tabletek? Czy istnieje możliwość przejścia pacjentek dotychczas leczonych olaparybem w postaci kapsułek na terapię z zastosowaniem tabletek?	<i>Według CHPL stosowanie kapsułek 50 mg i tabletek 100 lub 150 mg nie powinno być przeliczane miligram do miligrama ze względu na różną biodostępność leków. Zatem kobiety, które mają stosowane kapsułki powinny kontynuować leczenie tą postacią leku. Chore, które będą rozpoczynały terapię podtrzymującą zarówno z nowo rozpoznany rakiem, jak i nawrotowym będą preferowały formę tabletkową tak, jak to stosowano w badaniach SOLO 1 i 2.</i>	Tak. Będzie możliwe przechodzenie pacjentek z terapii kapsułkami na tabletki.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano strony internetowe następujących organizacji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w analizowanej populacji docelowej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.03.2021 r. dla wskazania: leczenie platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. Uwzględniono wytyczne opublikowane w ostatnich 5 latach.

Wszystkie najnowsze wytyczne wskazują na olaparyb jako terapię zalecaną w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny: PTGO 2017, PTG 2016, ASCO 2020, NICE 2019, BGCS 2017, ESMO-ESGO 2019, ESMO 2019, SEOM 2016, NCI 2018, NCCN 2021, FIGO 2018, CCO 2017, BGS 2017.

Na możliwość zastosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, wskazują wytyczne NICE 2020, NCCN 2021, ASCO 2020, NCI 2018. Pozostałe opracowania nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego.

W odniesieniu do olaparybu w kapsułkach w wytycznych NCCN 2021 wskazano, że od 2017 r. olaparyb w postaci kapsułek był zastępowany (pierwotnie zatwierdzony przez FDA) tabletkami. Olaparyb w tabletkach (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany olaparybem w kapsułkach (50 mg) z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z formacji.

W wytycznych ASCO 2020 podano dawkowanie jedynie dla olaparybu w postaci tabletek. W wytycznych NICE 2019/2020 podkreślono, iż olaparyb w kapsułkach będzie wycofany, gdy przestanie być stosowany przez pacjentki. W pozostałych wytycznych nie odniesiono się do postaci olaparybu, niemniej wytyczne dotyczące terapii raka nowo zdiagnozowanego oparte są na badaniu SOLO1, dotyczącym olaparybu stosowanego w tabletkach. Również wytyczne dotyczące raka nawrotowego oparte są przede wszystkim na wynikach badania SOLO2, w którym również stosowany był olaparyb w tabletkach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTGO 2017	Zalecenia dotyczą diagnostyki i leczenia raka jajnika.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. Brak informacji dotyczącej konfliktu interesów</p>	<p><u>Leczenie podtrzymujące po chemioterapii I linii:</u> Wytyczne nie wskazują zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej poddanych chemioterapii I linii. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia I linii, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP po chemioterapii II linii w przypadku nawrotów platynowrażliwych</u> U chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji. W Polsce realizowany jest program terapii olaparybem, który wymaga rozpoczęcia terapii w czasie 8 tygodni od ostatniego podania chemioterapii opartej na platynie.</p> <p>U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji BRCA1/2, zastosowanie niraparybu jako leczenia podtrzymującego istotnie wydłuża czas do progresji (obecnie rejestracja jedynie w USA).</p>
<p>PTG 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji Brak informacji dotyczącej konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów PARP w platynowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinalną lub somatyczną.</p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa i terapia antyangiogenna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – głównie w III stopniu zaawansowania; leczenie biologiczne lekami antyangiogennymi zgodnie z programem lekowym w stopniu zaawansowania III i IV; - chemioterapia neoadjuwantowa – 3 cykle; - chore z rakiem platynowrażliwym typu II zwykle kwalifikują się po tym czasie do optymalnej cytoredukcji; u chorych z progresją lub stabilizacją choroby – kolejne 3 cykle + rozważenie zmiany cytostatyków. <p>Chemioterapia po operacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie kwalifikuje się chorych w stopniu FIGO IA i IB, stopniu zróżnicowania G1 i G2; - standardowo – 6 cykli oraz ewentualne leczenie antyangiogenne. <p>Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika powinni mieć wykonane badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach BRCA. Dnia 1 września 2016 roku wprowadzono program lekowy umożliwiający zastosowanie w platynowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinalną lub somatyczną leczenia biologicznego inhibitorem PARP.</p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>NCCN 2021 (Stany Zjednoczone) <u>Źródło finansowania:</u> NCCN Member Institutions, brak wsparcia przemysłu farmaceutycznego, Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Olaparyb zalecany jest do rozważenia w terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 (germinalnymi lub somatycznymi); - w leczeniu choroby nawrotowej po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentek, po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartych na związkach platyny. <p><u>Leczenie podtrzymujące po chemioterapii I linii:</u> Leczenie nowotworów po pierwszej linii terapii (ang. post-primary treatment) o stopniu zaawansowania II, III i IV, pacjenci bez uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu,</p> <p>1) z mutacją BRCA 1/2, mutacją typu dzikiego lub nieznaną</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną lub częściową: <ul style="list-style-type: none"> ○ obserwacja (w przypadku całkowitej odpowiedzi) ○ niraparyb* <p>2) germinalna lub somatyczna mutacja BRCA 1/2</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> ○ olaparyb (kategoria 1) lub ○ niraparyb (kategoria 1) lub ○ należy rozważyć obserwację jedynie dla stopnia II choroby <p>Leczenie nowotworów po kolejnych liniach leczenia (ang. post-primary treatment) raka o stopniu zaawansowania II, III i IV, pacjenci z udziałem bewacyzumabu w terapii pierwszej linii:</p> <p>1) z mutacją BRCA 1/2, mutacją typu dzikiego lub nieznaną,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab w przypadku HR-proficient lub nieznanego statusu ○ olaparyb + bewacyzumab w przypadku deficytu HR. <p>2) Germinalna lub somatyczna mutacja BRCA 1/2:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewczyzumab lub olaparyb (kategoria 1) lub ○ olaparyb lub ○ niraparyb <p>*w przypadku braku mutacji BRCA 1/2, status HR może dostarczyć informacji na temat wiekości korzyści z zastosowania inhibitorów PARP</p> <p><u>Leczenie nawrotów choroby (II i kolejnych linii):</u> Pacjentki z nowotworem platynowrażliwym (PFI >6miesiący) - udział w badaniu klinicznym - rozważenie kolejnej operacji cytoredukcyjnej i/lub chemioterapia oparta na pochodnych platyny preferowana u pacjentek z pierwszym nawrotem (kategoria 1), lub terapia zalecana w nawrotach: chemioterapia oparta na związkach platyny, radioterapia paliatywna i/lub najlepsze leczenie wspomagające - następnie udział w badaniu klinicznym lub terapia podtrzymująca (po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w populacji chorych, którzy otrzymali chemioterapię w połączeniu z bewczyzumabem należy kontynuować bewczyzumab w terapii konsolidującej; • niraparyb, rukaparyb lub olaparyb, jeśli nie były wcześniej stosowane (tabletki, a wcześniej kapsułki) (dla pacjentek, które otrzymały 2 lub więcej linii chemioterapii opartej na związkach platyny) (kategoria 1 dla nosicieli mutacji BRCA). <p>W wytycznych wskazano również, że od 2017 r. panel NCCN rekomendował stosowanie olaparybu w tabletkach jako terapii podtrzymującej u kobiet z rakiem jajnika, które otrzymały 2 lub więcej linii chemioterapii w oparciu o badania SOLO2 i ENGOT-Ov21 i rejestrację FDA. Należy zwrócić uwagę, że olaparyb w postaci kapsułek został zastąpiony (pierwotnie zatwierdzony przez FDA) tabletkami wskazanymi do podtrzymującego leczenia choroby nawrotowej. Olaparyb w tabletkach (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany olaparybem w kapsułkach (50 mg) z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z formułacji.</p> <p><u>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</u> <i>Wszystkie zalecenia są zakwalifikowane jako kategoria 2A, jeśli nie podano inaczej</i></p> <p><u>Kategoria dowodów:</u> 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p>
<p>ASCO 2020 (Stany Zjednoczone) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji o źródle finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika. <u>Leczenie podtrzymujące nowo zdiagnozowanego raka jajnika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiętom z nowo rozpoznany niskozróżnicowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika stopnia III – IV z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię I linii leczenia opartej na związkach platyny należy zaproponować terapię podtrzymującą z zastosowaniem olaparybu (pacjentki z mutacją somatyczną lub germinalną BRCA1/2) lub niraparybu (u wszystkich kobiet). Terapia powinna opierać się na olaparybie (300 mg doustnie co 12 h przez 2 lata) lub niraparybie (200-300 mg/dzień doustnie przez 3 lata). Dłuższy czas trwania terapii może być rozważony w indywidualnych przypadkach (korzyści przewyższają ryzyko, jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). <p><u>Leczenie nawracającego raka jajnika, II lub dalsza linia leczenia podtrzymującego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia podtrzymująca z zastosowaniem PARPi (druga linia lub dalsza) może być zaproponowana pacjentom z nabłonkowym rakiem jajnika, którzy nie otrzymali wcześniej terapii z zastosowaniem PARPi, i którzy odpowiedzieli na terapię opartą na platynie niezależnie od statusu BRCA. Leczenie powinno być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia toksyczności, pomimo zmniejszenia dawki i najlepszej terapii wspomagającej. (rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przewyższają nad ryzykiem, jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). Opcje leczenia obejmują: olaparyb (300 mg doustnie co 12 h), rukaparyb (600 mg co 12 h) lub niraparyb (200-300 mg/dzień) (korzyści przewyższają nad ryzykiem, jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). • Terapia z zastosowaniem PARPi powinna być zaproponowana pacjentom z nawracającym nabłonkowym rakiem jajnika, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia z zastosowaniem PARPi i których guz wykazuje niestabilność genomu jak określono w Myriad myChoice CDx i, u których nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy od terapii opartej na platynie (rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przewyższają nad ryzykiem, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna); • PARPi nie są zalecane w leczeniu opornego na leczenie platyną, nawracającego nabłonkowego raka jajnika z mutacją BRCA typu dzikiego (rekomendacja oparta na dowodach, korzyści przewyższają nad ryzykiem, jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna); • Nie zaleca się zastosowania PARPi w skojarzeniu z chemioterapią, innymi terapiami celowanymi lub czynnikami immuno-onkologicznymi poza warunkami badania klinicznego. Zaleca się włączenie pacjentów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>do badania klinicznego (rekomendacja oparta na nieformalnym konsensusie, korzyści przeważają nad ryzykiem, jakość dowodów: niepewna, siła rekomendacji: silna)</p> <p><u>Rodzaj rekomendacji:</u> <i>Oparte na dowodach – opublikowanych badaniach – odnaleziono wystarczające dowody naukowe, pozwalające na sformułowanie na ich podstawie zaleceń;</i> <i>Nieformalny konsensus – Dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Zalecenie w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów zgodził się, że proces formalnego konsensusu nie jest potrzebny ze względu na informacje opisane w przeglądzie literatury i dyskusji. Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”).</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u> <i>Wysoka – Wysoki poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych (np. korzyści przewyższają ryzyko) i że mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią wielkość albo kierunek efektów końcowych.</i> <i>Niepewna – Dowody naukowe są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji w tym zakresie. Zasadne jest, aby opisując punkty końcowe związane z tym zakresem, wykorzystać jednorodną opinię ekspertów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>Silne – wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Bazuje na silnych dowodach w zakresie efektów końcowych (np. korzyści przewyższają ryzyko); spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami; małych lub nielicznych zastrzeżeniach w odniesieniu do jakości badania; i/lub stopniu zgody ekspertów. Inne przekonujące czynniki (omówione w przeglądzie literatury i analizach) mogą również uzasadniać uznanie zalecenia za silne.</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji o źródle finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nawracającego, nabłonkowego raka jajnika. W aktualizacji wytycznych z 2020 r. wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb) po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym, platinowrażliwym rakiem jajnika jest nowym standardem leczenia niezależnie do statusu BRCA [I,A] • U pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na platinę rakiem jajnika i mutacją BRCA, u których nie można zastosować pochodnych platyny rukaparyb w monoterapii może być opcją leczenia [III,A] <p>W wytycznych wskazano dodatkowo, że terapia podtrzymująca po chemioterapii opartej na związkach platyny raka jajnika z zastosowaniem niraparybu, rukaparybu lub olaparybu (w postaci tabletek) może przynieść szersze korzyści kliniczne.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> <i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i> <i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p>
<p>ESMO-ESGO 2019 European Society for Medical Oncology (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> ESMO i ESGO. Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Olaparyb zalecany jest w terapii podtrzymującej po odpowiedzi na drugą lub wyższą linię leczenia opartą na pochodnych platyny. Korzyść jest największa u pacjentów z mutacją BRCA, lecz nie ogranicza się do tej grupy pacjentów. Brak jest rekomendacji dotyczącej stosowania olaparybu u pacjentów nowo zdiagnozowanych.</p> <p>Wytyczne dotyczą raka jajnika: patologii, biologii molekularnej, wczesnego i zaawansowanego stadium choroby, nowotworów granicznych oraz choroby nawrotowej.</p> <p>Leczenie choroby nawrotowej – zastosowanie inhibitorów PARP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb i rukaparyb) podawane jako leczenie podtrzymujące po odpowiedzi na drugą lub wyższą linię leczenia opartą na związkach platyny, wykazały korzyść w odniesieniu do PFS i mogą być zalecane. Korzyść jest największa u pacjentów z mutacją BRCA, lecz nie ogranicza się do tej grupy pacjentów (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A, konsensus - 100% (34 głosy)); • Inhibitory PARP (rukaparyb*, olaparyb) są aktywne jako monoterapia u pacjentów z mutacją BRCA i można rozważyć ich stosowanie (poziom dowodów: III, siła rekomendacji: B, konsensus: 100% (34 głosy)). W Europie wyłącznie rukaparyb jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu choroby platinowrażliwej jako monoterapia.
<p>NICE 2018, 2019, 2020, 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Olaparyb zalecany jest w terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 (germinalnymi lub somatycznymi); - w leczeniu choroby nawrotowej po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentek, po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartej na związkach platyny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p><u>Leczenie podtrzymujące – nowo zdiagnozowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb – pacjentki z rakiem nabłonkowym, niskozróżnicowanym, zaawansowanym rakiem (III lub IV wg FIGO) z mutacją genu BRCA, z odpowiedzią na I linię chemioterapii opartą na związkach platyny. Wytyczne oparte na wynikach badania SOLO-1, dotyczącego olaparybu w tabletkach; • niraparyb – pacjentki z rakiem nabłonkowym, niskozróżnicowanym, zaawansowanym rakiem (III lub IV wg FIGO) z mutacją genu BRCA, z odpowiedzią na I linię chemioterapii opartą na związkach platyny. <p><u>Leczenie podtrzymujące – nawrotowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niraparyb – pacjentki z germinalną mutacją genu BRCA, po 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub bez germinalnej mutacji genu BRCA i 2 lub więcej kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny; • olaparyb – jako opcja leczenia pacjentek z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, z platynowrażliwym rakiem, po 3 lub więcej kursach chemioterapii opartej na związkach platyny. <p>Olaparyb przyjmuje się doustnie. Obecnie lek dostępny jest zarówno w postaci tabletek, jak i kapsułek. Jednak kapsułki są zarejestrowane jedynie dla osób z platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją BRCA i gdy leczenie nimi nie będzie kontynuowane przez pacjentki, zostaną wycofane. Dlatego rekomendacje obejmują jedynie tabletki.</p> <table border="1" data-bbox="376 734 1366 1025"> <thead> <tr> <th>Czasownik</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Offer/refer/advise</td> <td>Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów</td> </tr> <tr> <td>Consider</td> <td>Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table>	Czasownik	Znaczenie	Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów	Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.
Czasownik	Znaczenie						
Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów						
Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.						
<p>FIGO 2018 (Świat) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. Zgłoszono brak konfliktu interesów autorów</p>	<p>Dokument stanowi raport FIGO nt. raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.</p> <p>Wytyczne wskazują na brak dowodów potwierdzających zasadność leczenia podtrzymującego u chorych poddanych chemioterapii I-linii.</p> <p>Olaparyb wymieniany jest w terapii podtrzymującej u chorych z nawrotowym rakiem jajnika z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu BRCA (zarówno germinalną, jak i somatyczną), po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p><u>Inhibitory PARP:</u></p> <p>Istnieją dowody wspierające stosowanie inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej po odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów platynowrażliwych z nawracającym rakiem jajnika, a także jako monoterapia u wybranych pacjentów z nawracającym rakiem jajnika.</p> <p>Największe korzyści odnoszą pacjenci z mutacjami BRCA (zarówno germinalnymi, jak i somatycznymi), także podgrupa pacjentów z guzami z upośledzoną rekombinacją homologiczną (ang. homologous recombination deficiency) odnoszą korzyści z leczenia inhibitorami PARP. Należy prowadzić badania w celu jak najlepszego zidentyfikowania tych pacjentów.</p>						
<p>NCI 2018 (Stany Zjednoczone) <u>Źródło finansowania:</u> Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Autorzy przedłożyli deklaracje konfliktu interesów</p>	<p>Olaparyb zalecany jest do rozważenia w terapii podtrzymującej w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 (germinalnymi lub somatycznymi); - w leczeniu choroby nawrotowej po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie u pacjentek, po 2 lub więcej liniach chemioterapii opartej na związkach platyny. <p><u>Stadium zaawansowane III-IV raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</u> - leczenie chirurgiczne, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia – standardowo kombinacja cisplatyny lub karboplatyny + paklitaksel; - bewacyzumab dodany do standardowej chemioterapii (a następnie w fazie konsolidującej) - dostępne dowody naukowe nie wskazują na skutecznością tej opcji; - olaparyb w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka surowiczego lub endometrialnego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2, u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; - chemioterapia neoadjuwantowa. <p><u>Leczenie nawrotów (II i kolejnych linii):</u></p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb w populacji pacjentek z nawrotowym, surowiczym rakiem, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 lub brakiem mutacji (olaparyb w postaci tabletek lub kapsułek); 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- rukaparyb – obecność lub brak mutacji BRCA, w grupie pacjentek z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania; w tym w ramach terapii podtrzymującej;</p> <p>- niraparyb – obecność lub brak mutacji BRCA.</p>
<p>BGCS 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne nie wskazują zaleceń dotyczących leczenia podtrzymującego u chorych poddanych chemioterapii I-linii.</p> <p>Olaparyb zalecany jest w leczeniu podtrzymującym u chorych z podtypem niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny.</p> <p><u>Chemioterapia I linii w chorobie zaawansowanej (II-IV wg FIGO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – w przypadku gdy niemożliwe jest przeprowadzenie całkowitej lub optymalnej cytoredukcji; - chemioterapia pooperacyjna – karboplatyna+paklitaksel – 6 cykli; u pacjentek z alergią lub nietolerancją paklitakselu, zalecane jest stosowanie paklitakselu w kompleksie z białkiem +karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny+karboplatyny; - terapie celowane (lekami antyangiogennymi) dodane do konwencjonalnej chemioterapii wydłużają PFS ,ale nie OS, w przypadku stosowania w ramach terapii podtrzymującej. <p><u>Leczenie podtrzymujące w chorobie nawrotowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie olaparybu w populacji pacjentek z surowiczym lub endometrialnym, nawrotowym rakiem jajnika z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, o niskim stopniu zróżnicowania, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny (po 3 lub więcej kursach) może prowadzić do wydłużenia czasu remisji i odpowiedzi na leczenie.
<p>CCO 2017 (Kanada)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p>Autorzy przedłożyli informacje o konflikcie interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika. Olaparyb w monoterapii zalecany jest u chorych nawrotowym rakiem jajnika z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, po chemioterapii opartej na związkach platyny</p> <p>Terapia podtrzymująca z nawrotowym nowotworem platynowrażliwym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapie celowane – bewacyzumab w kombinacji z chemioterapią, a następnie bewacyzumab w terapii podtrzymującej; cediranib – w czasie chemioterapii i terapii podtrzymującej; - w ramach terapii podtrzymującej – inhibitory PARP (olaparyb), u chorych z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu BRCA1 lub BRCA2, po chemioterapii opartej na związkach platyny; niraparyb – u pacjentek z dzikim typem BRCA, po chemioterapii opartej na związkach platyny.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lynparza w postaci kapsułek w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.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> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.03.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: lynparza i olaparib. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych refundacyjnych odnoszących się do stosowania olaparybu

w postaci kapsułek w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj. we wskazaniach:

- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny,
- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Odnaleziono natomiast 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dot. stosowania olaparybu w formie tabletek w terapii podtrzymującej po kolejnych liniach leczenia (HAS 2018, PBAC 2018, NICE 2020), w których odniesiono się do olaparybu w postaci kapsułek. W wytycznych tych zwrócono uwagę, iż stosowanie tabletek (4 tabletki dziennie) jest wygodniejsze dla pacjentów niż stosowanie kapsułek (16 kapsułek dziennie).

W rekomendacji PBAC 2018 i NICE 2020 zaznaczono, iż olaparyb w postaci tabletek zastąpi olaparyb w postaci kapsułek.

W rekomendacji NICE 2020 podkreślono, iż rekomendowana dawka olaparybu w tabletkach, która jest niższa od zalecanej dawki olaparybu w kapsułkach, charakteryzuje się podobnym profilem farmakokinetycznym, skutecznością i tolerancją, co wskazuje, iż olaparyb w formie tabletek jest co najmniej tak samo skuteczny jak w formie kapsułek.

W wyniku wyszukiwania na stronie Nowozelandzkiej agencji PHARMAC odnaleziono komunikat z dnia 24 lutego 2021 r. dotyczący wstrzymania dostaw olaparybu (Lynparza) w kapsułkach 50 mg od dnia 1 kwietnia 2021 r. Decyzja o wstrzymaniu dostaw produktu Lynparza w kapsułkach została podjęta przez dostawcę.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Embase oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających olaparyb we wskazaniach wymienionych w treści zlecenia MZ oraz w treści proponowanego programu lekowego. Wyszukiwanie przeprowadzono 29 marca 2021 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny dorośli pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny Populacja dodatkowa: <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z zaawansowanym (w stopniu III-IV wg FIGO), nowo rozpoznany rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny 	<ul style="list-style-type: none"> niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja	olaparyb w postaci kapsułek stosowany w monoterapii w leczeniu podtrzymującym	olaparyb w postaci tabletek
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omawianej terapii względem komparatora (brak aktywnego leczenia, placebo) we wskazaniach określonych w zleceniu, nieobejmujących wskazania rejestracyjnego.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 retrospektywne badanie dostarczające dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej – Maji 2020, dotyczące leczenia nawrotowego, platynowrażliwego, raka jajnika z mutacją w genie BRCA1/BRCA2 w populacji pacjentek w Chorwacji leczonych olaparybem w postaci kapsułek i tabletek. Ze względu na fakt, iż wyniki badania analizowano łącznie dla tabletek i kapsułek, albo w porównaniu do siebie, wyniki badania przedstawiono w niniejszej analizie dodatkowo.

Tabela 12. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Maji 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Astra Zeneca</p> <p><i>Autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe prowadzone w populacji pacjentek w Chorwacji, u których rozpoczęto terapię podtrzymującą olaparybem w latach 2016-2020</p> <p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w terapii podtrzymującej nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika z mutacją w genie BRCA1/2, po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na drugą lub późniejszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny w populacji „real-world”</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparyb podawany w tabletkach lub kapsułkach dwa razy dziennie do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji z leczenia <p><u>Mediana follow-up (IQR):</u> 16 (9-25 mies.)</p> <p><u>Liczba cykli olaparybu:</u> 11 (6-18)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie BRCA1/2, po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na drugą lub późniejszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 53 (48–59 lat)</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=69 (81% pacjentów z mutacją BRCA1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb kapsułki – 34 (49%) • olaparyb tabletki – 35 (51%) <p>Histologiczny typ nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • surowicy – 66 (96%) • endometrialny 2 (3%) • śluzowy 1 (1%) <p><u>Dyskontynuacja leczenia:</u> 2 pacjentów z powodu dyskontynuacji leczenia, u 14 pacjentów czasowo wstrzymano terapię, u 18 pacjentów zredukowano dawkę</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (czas od rozpoczęcia terapii olaparybem do momentu progresji, nawrotu lub zgonu) • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa wg RECIST v 1.1) • przeżycie całkowite • zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki • zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia

W związku z brakiem dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej olaparyb w postaci kapsułek w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika oraz ograniczoną ilością dowodów dotyczących raka nawrotowego, a także uwzględniając fakt, iż w obrocie dostępny jest olaparyb w postaci tabletek, dla którego analizowane wskazania stanowią wskazania rejestracyjne, zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o wskazanie możliwości ekstrapolacji wyników z badań klinicznych uzyskiwanych z zastosowaniem olaparybu w tabletkach na wyniki uzyskiwane podczas stosowania olaparybu w kapsułkach.

W odpowiedzi na prośbę o wskazanie czy na podstawie wyników uzyskanych w badaniach SOLO1 (badanie rejestracyjne dla olaparybu w postaci tabletek w raku nowo zdiagnozowanym) i SOLO2 (badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek w raku nawrotowym) można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie terapii z zastosowaniem produktu Lynparza w postaci kapsułek prof. dr hab. Mariusz Bidziński – Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej, wskazał, iż *zarówno badanie SOLO 1, jak i SOLO 2 wykazały wysoką skuteczność w zakresie terapii podtrzymującej u chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej odpowiadających na terapię solami platyny i posiadającymi mutacje patogenne zarówno somatyczne, jak i germinalne w genach BRCA1 i 2. Akceptowalna jest także toksyczność tej cząsteczki jak wykazały obydwie badania. Oczywiście w przytoczonych badaniach była testowana forma tabletek a nie kapsułek jednak substancja aktywna jest taka sama. Przypuszczam, że forma kapsułek, pomimo że mniej dla chorych komfortowa niż tabletki, będzie osiągać podobną skuteczność, choć nie można przeliczać dawek z miligram na miligram (kapsułki/tabletki) ze względu na różną biodostępność każdej z form.*

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od [REDAKTOWANE], w przypadku 2. linii leczenia (wznowa raka jajnika) można przyjąć, że badania Study 19 dotyczące kapsułek (badanie rejestracyjne dla olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w surowiczym raku nawrotowym) i SOLO2 dotyczące tabletek (badanie rejestracyjne dla olaparybu stosowanego w postaci tabletek w nawrotowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania) zostały przeprowadzone w podobnej populacji (populacja pacjentów z rakiem nawrotowym z mutacją BRCA1/2). W obydwu badaniach pacjenci byli kwalifikowani do leczenia ze względu na obecność mutacji, a komponenta surowicza w tej sytuacji nie miała znaczenia.

Ekspert wskazał, iż w przypadku 1. linii leczenia, aby przyjąć podobną skuteczność tabletek i kapsułek należałoby ekstrapolować wyniki z badań przeprowadzonych w 2. linii leczenia. Niemniej przy ocenie celowości takiego działania, należy mieć na względzie, iż planowane jest wycofanie olaparybu w postaci kapsułek z rynku.

Biorąc pod uwagę powyższe, analitycy Agencji zdecydowali o skrótownym przedstawieniu wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Lynparza w postaci tabletek przedstawionej w opracowaniu AWA OT.4331.8.2020. W powyższym dokumencie rozważano możliwość stosowania olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym:

- dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III lub IV stadium wg FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny;
- dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, po ≥ 2 liniach leczenia, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny.

Jako alternatywne technologie w przypadku pacjentek nowo zdiagnozowanych przyjęto wówczas brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo), natomiast w przypadku pacjentek z nawrotem choroby – stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (produkt, którego dotyczy niniejsze zlecenie).

W analizie zwrócono uwagę, iż wskazanie, którego dotyczył wniosek dla olaparybu w tabletkach (nawrotowy rak o niskim stopniu zróżnicowania) było szersze od wskazania, w jakim jest obecnie refundowany olaparyb w kapsułkach twardych (surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania).

[REDAKTOWANE]. Dodatkowo w badaniu SOLO-2 jedynie u 3% pacjentek w ramieniu olaparybu występował niskozróżnicowany rak endometrialny, natomiast w grupie stosującej placebo u wszystkich pacjentek rozpoznano niskozróżnicowany rak surowiczy.

RAK NOWO ZDIAGNOZOWANY

W ramach analizy klinicznej zaprezentowanej w AWA OT.4331.8.2020 odnaleziono jedno randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne – SOLO1, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek z placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny. Do badania włączono 391 pacjentek (260 w grupie olaparybu i 130 w grupie placebo).

Mediana przeżycia całkowitego w analizie częściowej (ang. interim) w 3-letnim okresie obserwacji nie została osiągnięta zarówno w ramieniu olaparybu, jak i placebo. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu. Wprawdzie w badaniu nie był dopuszczalny cross-over, jednak pacjentki mogły stosować inhibitory PARP po progresji w ramach innych badań klinicznych. Z terapii tej skorzystało prawie 38% pacjentek z ramienia placebo. Stąd należy mieć na uwadze, że wyniki analizy przeżycia całkowitego mogą być zaburzone. W badaniu wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; $p<0,001$) ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz niższe o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; $p<0,001$) ryzyko drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z placebo. Należy zauważyć, iż w badaniu SOLO2 analiza końcowa badania wykonana metodą z dostosowaniem efektu crossover wykazała korzyść związaną ze stosowaniem olaparybu w zakresie przeżycia całkowitego, przy raportowanym we wcześniejszych doniesieniach wydłużeniu okresu wolnego od progresji choroby.

Czas przeżycia pacjentek do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu w grupie stosującej olaparyb był dłuższy o 36,7 mies., a ryzyko wystąpienia kolejnej terapii lub zgonu było niższe o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; $p<0,001$) w porównaniu z grupą stosującą placebo. Stosowanie olaparybu w miejsce placebo wiązało się również z istotną

klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% (HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; p<0,001).

W badaniu SOLO1 nie wykazano istotnego klinicznie wpływu leczenia olaparybem na jakość życia.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa olaparyb w porównaniu z placebo cechował się istotnie statystycznie częstszym występowaniem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem (o 7%) (w tym: nudności, zmęczenia lub astenii, wymiotów, anemii, zaburzeń smaku, neutropenii, zmniejszenia apetytu, duszności, trombocytopenii), ponad 2-krotnie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia (anemii, biegunki), ciężkich zdarzeń niepożądanych (o 72%), 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, ponad 9-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania. Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 3 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej rozpoznanej po upływie ponad 30 dni od zakończenia terapii olaparybem. Wszystkie 3 osoby zmarły.

RAK NAWROTOWY

W ramach analizy klinicznej zaprezentowanej w AWA OT.4331.8.2020 nie odnaleziono badań, w których dokonano bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu podawanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny. W związku z powyższym do analizy włączono badanie SOLO2 dotyczące pacjentek z nawrotowym niskozróżnicowanym rakiem surowiczym i endometrialnym, w którym komparatorem dla analizowanej technologii było placebo (N = 295, w tym 196 pacjentów w grupie olaparybu i 99 w grupie placebo). W ramach wyszukiwania zidentyfikowano również badanie Study 19, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach w populacji z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (stopień złośliwości histologicznej: G3 lub G2), surowiczego lub z przeważającą komponentą surowiczą. Należy nadmienić, iż badanie SOLO2 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia wyników badania II fazy Study 19.

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań SOLO2 i Study 19 nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym, w celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu SOLO2 (analiza końcowa) w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,74; 95% CI: 0,54; 1,00; p=0,0537). W przypadku przeprowadzenia analizy korygującej wpływ cross over – RPSFT mediana OS uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97).

W grupie stosującej olaparyb w kapsułkach w badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies. w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze o 48% ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w ramieniu olaparybu (HR=0,62 (95%CI: 0,42; 0,93); p=0,0214).

Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą wskaźnika TOI na podstawie kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 i Study 19 nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Ponadto w populacji pacjentek w badaniu SOLO2 przyjmujących olaparyb zaraportowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie dobrej jakości, wolne od progresji i dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu SOLO2 i Study 19 była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W badaniach wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu PFS u pacjentów poddanych leczeniu olaparybem w tabletkach i w kapsułkach w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: 13,6 mies. i 3,6 mies.). W badaniach stosowanie olaparybu w tabletkach i kapsułkach wiązało się z istotnie statystycznie niższym o odpowiednio 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; p<0,001) i 82% (HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,31; p<0,001) ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo.

Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach i tabletkach.

W badaniu SOLO2 olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem: ciężkich zdarzeń niepożądanych (ponad 3-krotnie), 5-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, ponad 9-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, 3-krotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania. W zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w przypadku stosowania olaparybu w tabletkach występowało istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zaparć i bólu pleców ale wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia. Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 4 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

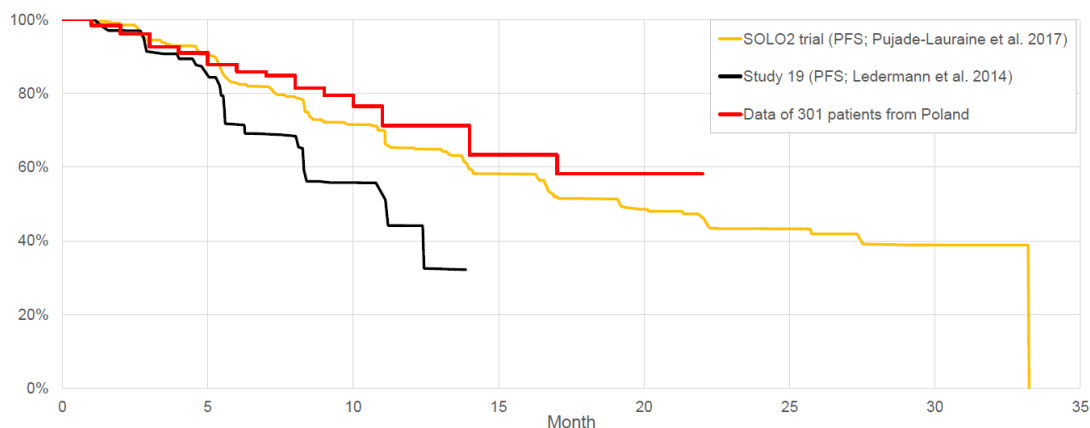
Według AWA nr. OT.4351.1/2016 dotyczącej stosowania olaparybu w tabletkach we wskazaniu obejmującym nawrotowego raka o komponente surowiczej wskazano, iż w badaniu Study 19 istotnie statystycznie częściej raportowano następujące zdarzenia niepożądane (AE) po stronie interwencji niż placebo: AE ogółem ≥ 3 stopnia (BRCAM/), AE związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, nudności w stopniach 1-4 (BRCAM), uczucie zmęczenia w stopniach 1-4, wymioty w stopniach 1-4 (BRCAM), anemia w stopniach 1-4 (BRCAM), zaparcia w stopniach 1-4. Największe różnice w częstości rejestrowanych zdarzeń niepożądanych między olaparybem a placebo zaobserwowano w subpopulacji BRCAM w odniesieniu do nudności (73% vs 32%), wymiotów (36% vs 8%) i anemii (26% vs 5%).

- Dodatkowe źródła dotyczące skuteczności olaparybu w kapsułkach i tabletkach w populacji pacjentek z rakiem nawrotowym na podstawie AWA.4331.8.2020

W analizie zaprezentowanej w AWA OT.4331.8.2020 przedstawiono również wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego stosowania olaparybu w postaci kapsułek w polskiej praktyce klinicznej na podstawie abstraktu konferencyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę – Blecharz 2019, w którym przedstawiono również analizę efektów klinicznych obu postaci olaparybu obserwowaną w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce.

W badaniu dotyczącym realnej praktyki klinicznej wykazano, że efektywność kliniczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników osiąganych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym założono czas do przerwania leczenia jako surogat PFS).

Na poniższym schemacie zobrazowano czas przeżycia wolny od progresji w populacji chorych stosujących olaparyb w postaci tabletek w ramach badania SOLO2, olaparyb w postaci kapsułek w badaniu Study19 oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.



Rysunek 1 Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w kohorcie pacjentek z Polski leczonych olaparybem w postaci kapsułek, a także chorych z badania SOLO2 i Study19 – na podstawie Blecharz 2019

- RWE – Maj 2020

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w całej populacji pacjentek, stosujących zarówno olaparyb w tabletkach, jak i w kapsułkach) wyniosła 21 mies. (95% CI: 16; niemożliwe do oszacowania).

Analiza eksploracyjna wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji u pacjentów leczonych olaparybem w tabletkach (300 mg) w porównaniu z pacjentami stosującymi olaparyb w kapsułkach (400 mg) (HR=0,28, 95% CI: 0,10 – 0,82; p=0,020). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów stosujących kapsułki wyniosła 17 mies. (95% CI: 10 – 38), podczas gdy u pacjentów leczonych olaparybem w postaci tabletek mediana

PFS nie została osiągnięta. Różnica pomiędzy kapsułkami i tabletkami pozostawała istotna klinicznie i statystycznie również w analizie z dostosowaniem (regresja Coxa) względem odpowiedzi na ostatnią terapię, wieku w momencie diagnozy, pierwotnej lokalizacji nowotworu, stanu wg FIGO, statusu ECOG przed rozpoczęciem terapii olaparybem, BMI, rodzaju mutacji BRCA, chorób towarzyszących, wcześniejszych linii chemioterapii, i zależnych od czasu liczby cykli olaparybu. Wykazano redukcję ryzyka zgonu lub progresji choroby o 83% (HR=0,17; 95% CI: 0,04 – 0,74; p=0,018).

Odpowiedź na leczenie

Spośród 44 pacjentek z częściową odpowiedzią na wcześniejszą chemioterapię żadna nie doświadczyła całkowitej odpowiedzi na leczenie podczas terapii olaparybem, natomiast u 5/44 wystąpiła odpowiedź częściowa.

Bezpieczeństwo

U 2 pacjentek zaistniała konieczność przerwania leczenia z powodu wystąpienia toksyczności, a u 14 leczenie czasowo wstrzymano. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 61 (88%) pacjentek, w tym u 12 (17%) osób wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Redukcja dawki leku była konieczna u 18 (26%) pacjentek.

Wnioski autorów badania

Wyniki badania wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu stosowanego w terapii podtrzymującej platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika, z mutacją BRCA 1/2. Wyniki uzyskane w rzeczywistej praktyce są zbliżone do obserwowanych w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednocześnie zauważono wyższą skuteczność olaparybu w postaci tabletek (300 mg) w porównaniu do olaparybu w postaci kapsułek (400 mg). Powyższe wymaga przeprowadzenia dalszych badań obserwacyjnych.

7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci kapsułek w omawianych wskazaniach (tj we wskazaniach innych niż wskazanie rejestracyjne leku Lynparza w kapsułkach). Odnaleziono natomiast jedno badanie obserwacyjne dotyczące leczenia nawrotowego, platynowrażliwego, raka jajnika z mutacją w genie BRCA1/BRCA2 w populacji pacjentek w Chorwacji leczonych olaparybem w postaci kapsułek i tabletek, w którym przedstawiono wyniki stosowania olaparybu w kapsułkach w populacji nieznacznie szerszej niż wynikająca ze wskazania rejestracyjnego.

Ponadto w ramach niniejszego raportu w celach poglądowych przedstawiono wyniki badań dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek.

W AWA OT.4331.8.2020 jako ważne ograniczenie analizy klinicznej dotyczącej raka nowozdiagnozowanego wskazano fakt, iż została ona oparta na jednym badaniu RCT, w którym analiza przeżycia całkowitego została przeprowadzona na danych niedojrzałych (21%).

Jako ograniczenie dowodów dotyczących raka nawrotowego wskazano natomiast, iż w badaniu SOLO2 wystąpił znaczący crossover, pomimo braku jego akceptacji w badaniu, co zaburza wyniki podstawowej analizy przeżycia całkowitego. Natomiast jako ograniczenie porównania SOLO2 i Study 19 wymieniono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego o wysokiej wiarygodności.

7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

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

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,2%), wymioty (6,8%), nudności (6,2%), neutropenia (6,2%) i uczucie zmęczenia/astenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), nudności (0,7%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%) i małopłytkowość (0,7%).

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 2351 pacjentów z guzami litymi, leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 13. Wykaz działań niepożądanych produktu Lynparza stosowanego w monoterapii

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	
	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu Chłonnego	Bardzo często: niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia Często: limfopenia	Bardzo często: niedokrwistość Często: neutropenia, małopłytkowość, leukopenia Niezbyt często: limfopenia
Zaburzenia układu Immunologicznego	Często: wysypka Niezbyt często: nadwrażliwość, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy	Rzadko: wysypka, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często: zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często: kaszel, duszność	Często: duszność Niezbyt często: kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często: zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	Często: wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często: zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko: rumień guzowaty	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często: uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niezbyt często: zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	Niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- toksyczność hematologiczna – pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać \leq stopniowi 1. Wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia;
- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa – całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 2 lat. U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny;
- zapalenie płuc – występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u $<1,0\%$ pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych;
- szkodliwe oddziaływanie na zarodek lub płód – uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza;
- interakcje – nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A.

EMA, FDA, URPL

Na stronach EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej olaparyb, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Na stronie URPL odnaleziono komunikat z 7 lipca 2020 r. do pracowników ochrony zdrowia w sprawie ryzyka błędów medycznych związanych z nową postacią farmaceutyczną leku Lynparza (olaparyb).¹ Komunikat został wydany przez firmę AstraZeneca, w porozumieniu z EMA i URPL z uwagi na dopuszczenie do obrotu przez Komisję Europejską 22 lutego 2018 r. leku Lynparza w postaci tabletek. Zaznaczono w nim, że kapsułki twarde i tabletki powlekane leku Lynparza nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligramu z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych. Aby uniknąć błędów medycznych, lekarze przepisujący lek powinni na każdej recepcji określić postać farmaceutyczną i dawkowanie Lynparza, a farmaceuci powinni zapewnić, że pacjentom jest wydawana właściwa postać farmaceutyczna i dawka.

¹ http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_1.pdf

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. w ramach katalogu leków dostępnych w programach lekowych finansowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną olaparib w kapsułkach. Jednocześnie nie ma obecnie w refundacji produktów leczniczych zawierających olaparib w innej postaci farmaceutycznej niż kapsułki. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Refundacja produktów leczniczych zawierających olaparib

Nazwa leku	Postać i dawka, opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Lynparza	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg, 448 szt.	05902135480052	21 172,32	22 230,94	22 230,94	Bezpłatny	0

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

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

Opinie ekspertów klinicznych wskazują, iż rozpoczęcie refundacji olaparibu w postaci tabletek w ramach programu lekowego (obecnie refundowany jest jedynie produkt olaparib w kapsułkach), będzie wiązało się ze stopniowym wycofywaniem z terapii produktu w postaci kapsułek. Dodatkowo założenia analizy wpływu na budżet dotyczącej leku Lynparza w postaci tabletek (AWA OT.4331.8.2020) uwzględniały, iż olaparib w postaci kapsułek będzie stosowany jedynie u pacjentek z rakiem nawrotowym, które stosowały terapię przed rozpoczęciem refundacji leku w postaci tabletek. Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż rozszerzenie wskazań refundacyjnych o wskazania off-label dla olaparibu w kapsułkach nie będzie miało wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Opinie ekspertów i wytyczne refundacyjne wskazują, iż najprawdopodobniej lek w postaci kapsułek nie będzie stosowany w praktyce we wskazaniach off-label.

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. z 2021 r. poz. 523), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.), pismem z dnia 25 marca 2021 r. znak PLR.4504.250.2021.MO (data wpływu do AOTMiT 25.03.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- olaparibum w postaci kapsułek

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny,
- w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

W przypadku objęcia refundacją olaparybu w postaci kapsułek w ramach wnioskowanych wskazań, odmiennych niż określone w ChPL, będzie on refundowany w ramach nowego programu lekowego. Wskazania określone w proponowanym programie lekowym obejmują:

- chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg. FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny,
- chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny.

Olaparyb w postaci kapsułek (produkt leczniczy Lynparza) jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Produkt ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.

Proponowany nowy program lekowy dla olaparybu w postaci kapsułek jest tożsamy pod względem kryteriów włączenia i wyłączenia z ocenianym w 2020 r. programem lekowym dla leku Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek. Ponadto wskazania pozarejestracyjne przedstawione w treści zlecenia MZ, stanowią wskazania rejestracyjne dla produktu Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek.

Z treści korespondencji MZ skierowanej do prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej wynika, iż celem przekazanego wniosku jest *ewentualne rozstrzygnięcie Ministra Zdrowia o objęciu refundacją obu form leku Lynparza w przedmiotowych obu wskazaniach.*

Alternatywne technologie medyczne

W przypadku nowo zdiagnozowanego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej w chwili obecnej brak jest refundowanych terapii, które mogłyby być stosowane w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny. W związku z powyższym jako komparator dla analizowanej technologii należy uznać brak aktywnego leczenia.

Lek olaparyb w postaci kapsułek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.80 u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym, histologicznie rozpoznany surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej). Populacja pacjentek niekwalifikujących się dotychczas do refundowanego leczenia olaparybem w kapsułkach ze względu na inny typ niskozróżnicowanego raka (przede wszystkim pacjentki z rakiem endometrialnym z mutacją w genie BRCA 1/2 – niewielka populacja stanowiąca poniżej 3% populacji badania SOLO2, 2,5% populacji chorych z badania PAOLA [REDACTED]) w chwili obecnej nie ma dostępu do innej refundowanej terapii podtrzymującej. W związku z powyższym również w przypadku tej populacji komparatorem dla analizowanej terapii pozostaje brak aktywnego leczenia.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Wszystkie najnowsze wytyczne wskazują na olaparyb jako terapię zalecaną w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny: PTGO 2017, PTG 2016, ACOG 2020, NICE 2019, BGCS 2017, ESMO-ESGO 2019, ESMO 2019, SEOM 2016, NCI 2018, NCCN 2021, FIGO 2018, CCO 2017, BGS 2017.

Na możliwość zastosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, wskazują wytyczne NICE 2020, NCCN 2021, ACOG 2020, NCI 2018. Pozostałe opracowania nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego.

W większości wytycznych klinicznych nie odniesiono się do postaci olaparybu. W wytycznych NCCN wskazano, że olaparyb w postaci kapsułek (pierwotnie zatwierdzona postać przez FDA) jest zastępowany tabletkami w leczeniu podtrzymującym i leczeniu nawrotów. W wytycznych ASCO 2020 podano dawkowanie jedynie dla olaparybu w postaci tabletek. W wytycznych NICE 2019/2020 podkreślono, iż olaparyb w kapsułkach będzie wycofany, gdy przestanie być stosowany przez pacjentki.

W ramach prac nad raportem nie odnaleziono wytycznych refundacyjnych odnoszących się do stosowania olaparybu w postaci kapsułek w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Odnaleziono natomiast pozytywne rekomendacje refundacyjne dot. stosowania olaparybu w formie tabletek w terapii podtrzymującej po kolejnych liniach leczenia (HAS 2018, PBAC 2018, NICE 2020), w których zwrócono uwagę, iż stosowanie tabletek (4 tabletki dziennie) jest wygodniejsze dla pacjentów niż stosowanie kapsułek (16 kapsułek dziennie). W rekomendacji PBAC 2018 i NICE 2020 zaznaczono, iż olaparyb w postaci tabletek zastąpi olaparyb w postaci kapsułek.

W rekomendacji NICE 2020 podkreślono, iż rekomendowana dawka olaparybu w tabletkach, która jest niższa od zalecanej dawki olaparybu w kapsułkach, charakteryzuje się podobnym profilem farmakokinetycznym, skutecznością i tolerancją, co wskazuje, iż olaparyb w formie tabletek jest co najmniej tak samo skuteczny jak w formie kapsułek.

Analiza skuteczności

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omawianej terapii względem komparatora (brak aktywnego leczenia, placebo) we wskazaniach określonych w zleceniu, nieobejmujących wskazania rejestracyjnego.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 retrospektywne badanie dostarczające dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej – Majić 2020, dotyczące leczenia nawrotowego, platynowrażliwego, raka jajnika z mutacją w genie BRCA1/BRCA2 w populacji pacjentek w Chorwacji leczonych olaparybem w postaci kapsułek i tabletek. Ze względu na fakt, iż wyniki badania analizowano łącznie dla tabletek i kapsułek, albo w porównaniu do siebie, wyniki badania przedstawiono w niniejszej analizie dodatkowo.

W związku z brakiem dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej olaparyb w postaci kapsułek w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika oraz ograniczoną ilością dowodów dotyczących raka nawrotowego, a także uwzględniając fakt, iż w obrocie dostępny jest olaparyb

w postaci tabletek, dla którego analizowane wskazania stanowią wskazania rejestracyjne, zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o wskazanie możliwości ekstrapolacji wyników z badań klinicznych uzyskiwanych z zastosowaniem olaparybu w tabletkach na wyniki uzyskiwane podczas stosowania olaparybu w kapsułkach.

Prof. dr hab. Mariusz Bidziński – Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej przedstawił następujące stanowisko: *przypuszczam, że forma kapsułek, pomimo że mniej dla chorych komfortowa niż tabletki, będzie osiągać podobną skuteczność, choć nie można przeliczać dawek z miligrama na miligram (kapsułki/tabletki) ze względu na różną biodostępność każdej z form.* Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ██████████, w przypadku 2. linii leczenia (wznowa raka jajnika) można przyjąć, że badania dotyczące stosowania olaparybu w postaci kapsułek (Study 19) i w postaci tabletek (SOLO2) zostały przeprowadzone w podobnej populacji (populacja pacjentów z rakiem nawrotowym z mutacją BRCA1/2). W obydwu badaniach pacjenci byli kwalifikowani do leczenia ze względu na obecność mutacji, a komponenta surowicza nie miała znaczenia. W przypadku 1. linii leczenia, aby przyjąć podobną skuteczność tabletek i kapsułek należałoby ekstrapolować wyniki z badań przeprowadzonych w 2. linii leczenia. Niemniej przy ocenie celowość takiego działania, należy mieć na względzie, iż planowane jest wycofanie olaparybu w postaci kapsułek z rynku.

Biorąc pod uwagę powyższe analitycy Agencji zdecydowali o skrótowym przedstawieniu wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Lynparza w postaci tabletek przedstawionej w opracowaniu AWA OT.4331.8.2020, w której zaprezentowano wyniki badań:

- SOLO1 – RCT, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek z placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem surowiczym lub endometrialnym jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny
- Study 19 – RCT, w którym oceniano efektywność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci kapsułek vs placebo w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny
- SOLO2 – RCT, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w postaci tabletek z placebo u dorosłych pacjentek z nawrotowym niskozróżnicowanym rakiem surowiczym i endometrialnym

Rak nowo zdiagnozowany

Mediana przeżycia całkowitego w analizie częściowej (ang. interim) badania SOLO1 w 3-letnim okresie obserwacji nie została osiągnięta zarówno w ramieniu olaparybu, jak i placebo. Nie wykazano również różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu. Wyniki analizy przeżycia całkowitego mogą być zaburzone przez niezamierzony crossover. W badaniu wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe o 70% ryzyko progresji choroby lub zgonu oraz o 50% niższe ryzyko drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z placebo.

Analiza jakości życia w badaniu SOLO1 nie wykazała, istotnego klinicznie wpływu leczenia olaparybem na jakość życia.

Do ważnych ograniczeń przedstawionej analizy należy fakt, iż została ona oparta na jednym badaniu RCT, w którym analiza przeżycia całkowitego została przeprowadzona na danych niedojrzałych (21%).

Rak nawrotowy

W celu zaprezentowania wyników porównania olaparybu stosowanego w tabletkach względem wybranego komparatora – olaparybu w postaci kapsułek w populacji z rakiem nawrotowym, w analizie przedstawiono zestawienie wyników badania Study 19 (subpopulacja z mutacją BRCA 1/2) i SOLO2.

Mediana czasu przeżycia całkowitego w badaniu SOLO2 (analiza końcowa) w grupie stosującej olaparyb wyniosła 51,7 mies., natomiast w grupie stosującej placebo 38,8 mies. W badaniu SOLO2 zaobserwowano różnicę na pograniczu istotności statystycznej w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,74; 95% CI: 0,54; 1,00; p=0,0537). W przypadku przeprowadzenia analizy korygującej wpływ cross over – RPSFT mediana OS uległa wydłużeniu o 16,3 mies. w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, a ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uległo istotnej statystycznie redukcji o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97).

W grupie stosującej olaparyb w kapsułkach w badaniu Study 19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA mediany czasu przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 79% wyniosły 34,9 mies.

w grupie olaparybu w kapsułkach i 30,2 mies. w grupie placebo. W badaniu zaobserwowano istotnie statystycznie niższe o 48% ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo.

W badaniach stosowanie olaparybu w tabletkach i kapsułkach wiązało się z istotnie statystycznie niższym o odpowiednio 70% i 82% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo.

Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą wskaźnika TOI na podstawie kwestionariusza FACT-O w badaniu SOLO2 i Study 19 nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Ponadto w populacji pacjentek włączonych do badania SOLO2, przyjmujących olaparyb zaraportowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie dobrej jakości, wolne od progresji i dłuższe przeżycie bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z placebo.

Jako ograniczenie badania SOLO2 należy wskazać znaczny crossover. Natomiast ograniczeniem porównania SOLO2 i Study 19 jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego o wysokiej wiarygodności.

Dodatkowo do niniejszej analizy włączono retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące terapii olaparybem w tabletkach i kapsułkach prowadzonej u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika w Chorwacji. Autorzy badania wskazali, iż wyniki uzyskane w rzeczywistej praktyce są zbliżone do obserwowanych w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednocześnie zauważono wyższą skuteczność olaparybu w postaci tabletek (300 mg) w porównaniu do olaparybu w postaci kapsułek (400 mg). Powyższe wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań obserwacyjnych.

Analiza bezpieczeństwa

Rak nowo zdiagnozowany

Podczas leczenia i 30 dni od jego zakończenia nie zaraportowano żadnego działania/zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, zdarzeń prowadzących do redukcji dawki leku, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania.

Rak nawrotowy

Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w kapsułkach i tabletkach. W badaniu SOLO2 olaparyb w porównaniu z placebo cechował się częstszym występowaniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania, redukcji dawki leku i przerwania dawkowania. W zakresie zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w przypadku stosowania olaparybu w tabletkach występowało istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zaparć i bólu pleców, ale wyższe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w porównaniu z placebo. Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono 4 przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Opinie ekspertów klinicznych wskazują, iż rozpoczęcie refundacji olaparybu w postaci tabletek w ramach programu lekowego (obecnie refundowany jest jedynie produkt olaparyb w kapsułkach), będzie wiązało się ze stopniowym wycofywaniem z terapii produktu w postaci kapsułek. Dodatkowo założenia analizy wpływu na budżet dotyczącej leku Lynparza w postaci tabletek (AWA OT.4331.8.2020) uwzględniały, iż olaparyb w postaci kapsułek będzie stosowany jedynie u pacjentek z rakiem nawrotowym, które stosowały terapię przed rozpoczęciem refundacji leku w postaci tabletek. Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż rozszerzenie wskazań refundacyjnych o wskazania off-label dla olaparybu w kapsułkach nie będzie miało wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Opinie ekspertów i wytyczne refundacyjne wskazują, iż najprawdopodobniej lek w postaci kapsułek nie będzie stosowany w praktyce we wskazaniach off-label.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych. Eksperci wskazali, że postać kapsułek jest mniej komfortowa dla chorych niż tabletki i że rozpoczęcie refundacji olaparybu w postaci tabletek wpłynie na stopniowe wycofywanie stosowania olaparybu w postaci kapsułek. Ponadto wskazali, że w przypadku refundacji olaparybu w postaci tabletek będzie możliwa zmiana terapii z kapsułek na tabletki w przypadku pacjentek stosujących obecnie refundowaną terapię olaparybem w postaci kapsułek.

10. Źródła

Analiza kliniczna

Majić 2020	Majić A, Petrić Miše B, Matković V, et al. Olaparib Outcomes in Patients with BRCA 1-2 Mutated, Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer in Croatia: A Retrospective Noninterventional Study, <i>Journal of Oncology</i> , Volume 2020, Article ID 6423936, 6 pages
Moore 2018	Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2018;379(26):2495-2505.
Moore 2018 (1)	Moore KN, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. <i>Annals of Oncology</i> 2018; 29: Supplement 8. https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/SOLO-FIGO-olaparib-ovarian-cancer-brca-Moore (wrzesień 2019).
Wu 2019	Wu L, Zhu J, Yin R, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37 Supplement 15. (suppl; abstr 5554).
Mathews 2019	Mathews CA, Moore KN, Colombo N, i wsp. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37; Supplement 15. (suppl; abstr 5541).
Friedlander 2019	Friedlander M, Moore KN, Colombo N, i wsp. Efficacy of maintenance olaparib for newly diagnosed, advanced ovarian cancer patients (pts) by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III SOLO1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr 5551).
Colombo 2019	Colombo N, Moore KN, Scambia G, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr 5539)
Pujade-Lauraine 2017	Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2017;18(9):1274-1284.
Friedlander 2018	Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2018; 19:8 (1126-1134).
Liu 2018	Liu J, Yin R, Wu L, i wsp. Olaparib maintenance monotherapy improves progression-free survival (PFS) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC): Solo2 study-China cohort. <i>Int. J. Gynecol. Cancer</i> 2018; 28 Supplement 2 (49-50).
Penson 2017	Penson R, Kaminsky-Forrett M-C, Ledermann J, i wsp. Efficacy of olaparib maintenance therapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) by lines of prior chemotherapy: Phase III SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28 Supplement 5 (v331-).
Oza 2017	Oza AM, Combe P, Ledermann J, i wsp. Evaluation of tumour responses and olaparib efficacy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients (pts) with or without measurable disease in the SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). <i>Annals of Oncology</i> 2017; 28 Supplement 5 (v344-).
Friedlander 2017	Friedlander M, Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, i wsp. Treatment with maintenance olaparib significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results of SOLO2 study. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 2017; 13 Supplement 2 (51-).
Pujade-Lauraine 2017(1)	Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, i wsp. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. <i>Gynecologic Oncology</i> 2017; 145 Supplement 1 (219-220).
Hanker 2018	Hanker LC, Heitz F, Park-Simon TW, i wsp. Tolerability of olaparib tablets as maintenance therapy in patients with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): Phase III SOLO2/AGO-OVAR2.23 trial, AGO Study Group & GINECO. <i>Geburtshilfe und Frauenheilkunde</i> 2018; 78(10):93.
Ledermann 2017	Ledermann JA, Lortholary A, Penson RT, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib tablets in patients (pts) with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): Phase III SOLO2 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017; 35:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5518 (luty 2019).
Hasenburg 2018	Hasenburg A, Harter P, Park-Simon T-W, i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: SOLO2 Phase III. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2018; 41 Supplement 1 (88-89).
Friedlander 2017 (2)	Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centred outcomes with olaparib maintenance post-chemotherapy in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2017; 27 Supplement 4 (1941-).

Friedlander 2017 (3) Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline (g) BRCA-mutated (m) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): SOLO2 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5507 (luty 2019).

Ledermann 2012 Ledermann J, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.

Ledermann 2014 Ledermann J, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-61.

Friedlander 2018 Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2018; 119(9): 1075-1085.

Blecharz 2019 Blecharz P, Mądry R. The real-world effect of olaparib in BRCA-dependent platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients in Poland. *ESGO's 21st European Congress on Gynaecological Oncology*. Athens, November 2-5, 2019

Wytyczne

PTGO 2017 Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.

PTG 2016 PTG, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; 1(3): 127–129.

NCCN 2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian cancer – Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN version 1.2021., November 26.2021

NCI 2018 NCI, National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/_677 (marzec 2020).

ASCO 2020 Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al., PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline, *J Clin Oncol* 38:3468-3493.

CCO 2017 CCO, Cancer Care Ontario. Francis J, Coakley N, Elit E i wsp. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. 2017, version 4.

BGCS 2017 Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D i wsp. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. 2017.

ESMO 2020 eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations Published: 01 April 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee

ESMO-ESGO 2019 Colombo N, Sessa C, du Bois A i wsp. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019; 30: 672–705.

FIGO 2018 Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:59-78.

NICE 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/chapter/1-Recommendations> (sierpień 2019)

HAS 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17075_LYNPARZA_comp_PIS_INS_Avis3_CT17075.pdf (grudzień 2018)

NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations> (styczeń 2020)

PBAC 2018 Public Summary Document – March 2018 PBAC, <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Olaparib-psd-march-2018> (czerwiec 2018)

Pozostałe publikacje

ChPL Lynparza Charakterystyka Produktu leczniczego Lynparza

OT.4331.8.2020 Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 29.03.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Ovarian Neoplasms [MeSH]	85 921
2	Ovarian Neoplasms [All Fields]	104 633
3	(ovarian OR ovary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	153 349
4	Fallopian Tube Neoplasms [MeSH]	2 943
5	Fallopian Tube Neoplasms [All Fields]	4 319
6	(fallopian AND tube) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	5 154
7	(peritoneum OR peritoneal) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	48 513
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	195 828
9	olaparib [Supplementary Concept]	867
10	Olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221	1 714
11	#9 OR #10	1 714
12	Capsules [MeSH]	13 096
13	Capsule OR Capsules	94 701
14	#12 OR #13	94 701
15	#8 AND #11	669
16	#15 AND #14	38

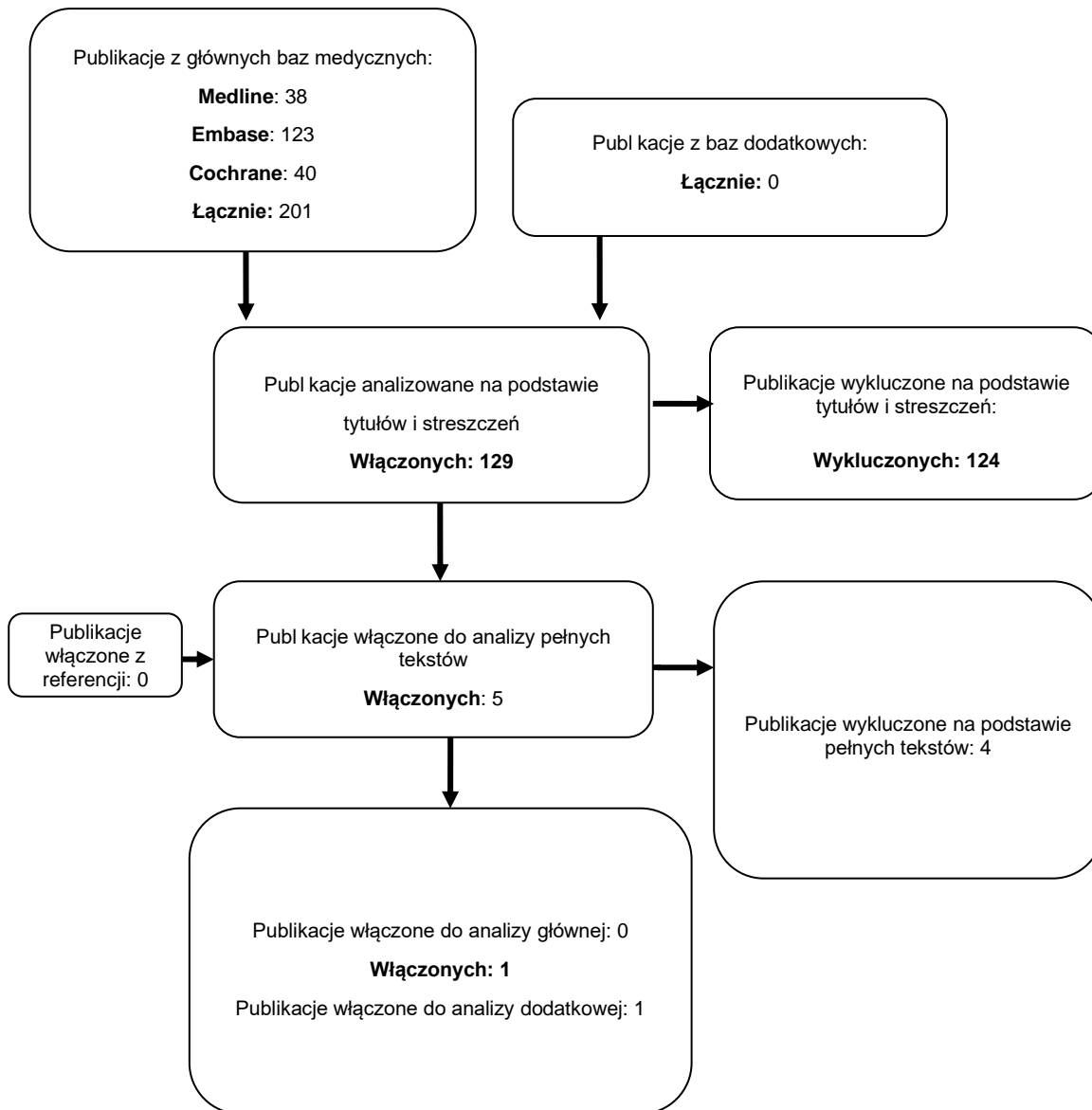
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania: 29.03.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	'ovarian neoplasms'/exp	158 144
2	'ovarian neoplasms':ab,kw,ti	3 808
3	(ovarian OR ovary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	192 069
4	'fallopian tube neoplasms'/exp	1 566
5	'fallopian tube neoplasms':ab,kw,ti	67
6	fallopian AND tube AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	7 037
7	(peritoneum OR peritoneal) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	58 452
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	253 569
9	'olaparib'/exp	5 929
10	olapar b OR lynparza OR 'azd 2281' OR azd2281 OR 'azd-2281' OR azd221	6 160
11	#9 OR #10	5 929
12	'capsules'/exp	12 840
13	Capsule OR Capsules	122 786
14	#12 OR #13	128 691
15	#8 AND #11	2 439
16	#15 AND #14	123

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 29.03.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	2 006
2	Ovarian Neoplasms:ti,ab,kw	2 702
3	(ovarian OR ovary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	8 226
4	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	250
5	Fallopian Tube Neoplasms:ti,ab,kw	431
6	(fallopian AND tube) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	951
7	(peritoneum OR peritoneal) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	2 838
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 853
9	Olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221	543
10	#8 AND #9	263
11	Capsules [MeSH]	1 655
12	Capsule OR Capsules	30 751
13	#11 OR #12	30 751
14	#10 AND #13	40

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



11.3. Treść programu lekowego B.80

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE OLAPARYBEM CHORYCH NA NAWROTOWEGO PLATYNOWRAŻLIWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10 C56, C57, C48)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) obecność mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej); 3) chore platynowrażliwe (nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); 4) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę); 5) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST); 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG; 7) wiek powyżej 18 roku życia; 	<p>Leczenie olaparybem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka olaparybu wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie olaparybem nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia olaparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST): <ol style="list-style-type: none"> a) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 5) test ciążowy (u kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego);

<p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$; c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$; d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$; <p>9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta); b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby); c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; <p>10) wykluczenie ciąży.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.1. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej (wg RECIST).</p> <p>1.2. Kryteria wyłączenia z programu:</p>	<p>Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p>W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, można rozważyć jej zmniejszenie do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Olaparyb jest przeznaczony do podawania doustnego.</p> <p>Olaparyb należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.</p> <p>Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> 6) oznaczenie stężenia CA125; 7) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>2. Monitorowanie leczenia olaparybem:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ul style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 4) inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się co 1 miesiąc.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia olaparybem:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) w trakcie leczenia olaparybem, nie rzadziej niż co 3 miesiące; 2) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach - przekraczającym 2-krotną
---	--	---

<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; 2) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST); 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC; 4) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku. 		<p>wartości nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;</p> <p>3) w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 1 miesiąc.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) 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 Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

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

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

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

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

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

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