



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lynparza (olaparyb)
we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim
stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56)
**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.105.2019

Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (AstraZeneca Pharma Poland).

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 Pharma Poland

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BRCA	gen podatności na raka piersi (<i>breast cancer susceptibility gene</i>)
BRCAm	mutacja w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE)
CTH	chemioterapia (ang. chemotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FOSI	narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentkę (<i>FACT/NCCN Ovarian Symptom Index</i>)
G	stopień histologicznej złośliwości nowotworu (<i>grade</i>); stopień zróżnicowania histologicznego
HG-SOC	rak niskozróżnicowany jajnika (<i>high-grade serous ovarian carcinoma</i>)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HR+	Obecność receptorów hormonalnych (ang. Hormone receptor positive)
HTH	hormonoterapia (hormonotherapy)
IA	Inhibitory aromatazy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LG-SOC	rak dobrze zróżnicowany jajnika (<i>low-grade serous ovarian carcinoma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentek, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności statystycznej (wartość p)
PARP	Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373.)
γ-GT	gamma-glutamylotransferaza

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana	15
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	15
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	16
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	16
6. Wyniki.....	17
6.1. Badania pierwotne.....	17
6.1.1. Analiza skuteczności	17
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu.....	18
6.2.1.Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	18
6.3. Analiza skuteczności	18
7. Bezpieczeństwo stosowania	23
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	29
9. Konkurencyjność cenowa	30
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	32
12. Opinie ekspertów.....	36
13. Piśmiennictwo	37
14. Załączniki.....	38
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
14.2. Diagram selekcji badań	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 27.11.2019 r., PLD.46434.6284.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg
 - Wnioskowane wskazanie:
 - zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56)
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ netto za opakowanie

██████████ netto koszt wnioskowanej terapii

Wniosek złożony na 6 opakowań á 56 tabletki / 84 dni terapii

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem PLD.46434.6284.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 27.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg. Wnioskowane wskazanie: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).

Dodatkowo w załączniku do zlecenia podano następujące informacje: wiek pacjentki: 38 lat; leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x), mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu BRCA1, liczne łagodne polimorfizmy w genie BRAC2, zaawansowanie III/IV wg FIGO.

Produkt leczniczy Lynparza nie podlegał dotychczas ocenie Agencji w omawianym wskazaniu.

W 2016 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Lynparza 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)” (AWA nr OT.4351.1/2016, zlecenie nr 002/2016 w BIP Agencji).

Program lekowy B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” dotyczy leczenia podtrzymującego olaparybem dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania.

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56). Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

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.

W 2012 r. oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęściej diagnozowanym rakiem (44150 nowych przypadków) u kobiet w UE. W 2011 r. nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce zajmowały 5. miejsce (ok. 3600 zachorowań). 80% zachorowań występuje po 50. roku życia, a ponad 50% dotyczy kobiet między 50. a 69 rokiem życia.

Rak jajnika z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 charakteryzuje większa wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny w porównaniu z chorymi bez mutacji, co poprawia rokowanie. Standardowe leczenie nie różni się od stosowanego u pozostałych pacjentek. Grupą leków bardzo aktywnych u tych chorych są inhibitory polimerazy ADP-rybozy (PARP) – enzymu naprawy DNA, który moduluje także transkrypcję i kontroluje podziały komórkowe.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia: RCT SOLO1 (Moore 2018).

Komentarz analityka: kryteria włączenia do badania SOLO1 wymagają stosowania uprzednio chemioterapii opartej na platynie, składającej się z co najmniej 6 cykli leczenia (4 cykli w przypadku wystąpienia toksyczności), a maksymalnie z 9 cykli. W załączniku do zlecenia podano informację, że pacjentka otrzymała 3 cykle schematu z udziałem platyny (Taxol+karboplatyna). W związku z powyższym pacjentka, której dotyczy zlecenie, prawdopodobnie nie spełniłaby kryteriów włączenia do badania SOLO1.

W badaniu wykazano klinicznie istotne i statystycznie znamienne wydłużenie mediany PFS w ocenie badacza w grupie otrzymującej olaparyb w porównaniu do placebo. W chwili przeprowadzania analizy PFS dane dotyczące OS są niedojrzałe (21% zdarzeń), przy HR wynoszącym 0,95 (95%CI: 0,60; 1,53; p=0,9).

Parametr	Olaparyb 300 mg bd	Placebo ^c
PFS (51% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	102/260 (39)	96/131 (73)
Mediana czasu (miesiące)	NR	13,8
HR (95% CI) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Wartość p (test dwustronny)	p<0,0001	
PFS2 (31% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	69/260 (27)	52/131 (40)
Mediana czasu (miesiące)	NR	41,9
HR (95% CI) ^c	0,50 (0,35-0,72)	
Wartość p (test dwustronny)	p=0,0002	

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby po 24 i 36 miesiącach wyniósł 74% i 60% w grupie olaparybu w porównaniu z 35% i 27% w grupie placebo; mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy zarówno w grupie olaparybu, jak i placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL): średni wynik wskaźnika Trial Outcome Index na początku badania wynosił 73,6 w grupie olaparybu i 75,0 w grupie placebo. Wynik pozostawał stabilny w grupie olaparybu (237 pacjentów), ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej do 2 lat wynoszącą 0,30 punktu (95%CI: -0,72 do 1,32), w porównaniu ze zmianą 3,30 punktu (95%CI: 1,84 do 4,76) w grupie placebo (125 pacjentów). Szacunkowa różnica między grupami wyniosła -3,00 punktu (95%CI: -4,78 do -1,22); różnica nie została uznana za istotną klinicznie.

Bezpieczeństwo stosowania

SOLO1 (Moore 2018): poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21% pacjentów z grupy olaparybu i 12% pacjentów z grupy placebo. Anemia była najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym (7% przypadków w grupie olaparybu i 0% w grupie placebo). Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to nudności i niedokrwistość.

ChPL Lynparza: 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, ból w nadbrzuszu, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $> 2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (2%) i wymioty (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (13,9%), wymioty (7,1%), nudności (6,6%), uczucie zmęczenia/astenia (6,1%) i neutropenia (5,8%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,3%), nudności (0,8%) i małopłytkowość (0,5%).

Konkurencyjność cenowa

Parametr	olaparyb [§]			
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365,25 dni			
Źródło	Zlecenie MZ		Obwieszczenie MZ ^{§*}	Komun kat DGL ^{@*}
	Wartość netto [#]	Wartość brutto [^]		
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	■	■	50,0	42,4
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	■	■	217,5	184,4

[§]Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Lynparza: Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg.

[#]Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

[^]Wartość brutto na podstawie wartości netto przedstawionej w Zleceniu MZ przy uwzględnieniu marży hurtowej na poziomie 5% i podatku VAT na poziomie 8%.

[§]Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2019 r.

^{*}Koszty oszacowane na podstawie refundowanej postaci tabletek produktu Lynparza, wniosek dotyczy kapsułek.

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 roku o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

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

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ) leczenia olaparybem wyniesie:

- ■ (w skali 3 miesięcy);
- ■ (w skali 1 roku).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyłącznie wytyczne NCCN 2019 odnoszą się do terapii podtrzymującej dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. W wytycznych wskazuje się, iż u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną, można: zaproponować udział w badaniu klinicznym, obserwację lub zastosować olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych).

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano informacji od ekspertów klinicznych nt. możliwości leczenia pacjentek z rakiem jajnika w stadium choroby opisanym w Zleceniu MZ.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” oraz wytyczne NCCN 2019, w których wskazuje się na możliwość stosowania jedynie olaparybu w omawianym wskazaniu, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Lynparza.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem PLD.46434.6284.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 27.11.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg. Wnioskowane wskazanie: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).

Dodatkowo w załączniku do zlecenia podano następujące informacje: wiek pacjentki: 38 lat; leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x), mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu BRCA1, liczne łagodne polimorfizmy w genie BRAC2, zaawansowanie III/IV wg FIGO.

Produkt leczniczy Lynparza nie podlegał dotychczas ocenie Agencji w omawianym wskazaniu.

W 2016 roku przedmiotem oceny Agencji było zastosowanie Lynparza 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)” (AWA nr OT.4351.1/2016, zlecenie nr 002/2016 w BIP Agencji).

Program lekowy B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” dotyczy leczenia podtrzymującego olaparybem dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za niezasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052, 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>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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 zaczekać 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 niepubliczne. 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-ej 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 platynowrażliwą, ze względu na niewystarczające dowody.</p>
<p>Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 roku</p>	<p>Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., 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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza.</p> <p>Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz.</p> <p>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). Pomimo wskazania danych sugerujących skuteczność olaparybu we wnioskowanym wskazaniu niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych prób klinicznych. Należy mieć na uwadze, że w zakresie analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono danych dotyczących zgonów, co wydaje się być istotnym ograniczeniem.</p> <p>Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy technologia jest efektywna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. Jednakże analiza ekonomiczna 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>Również odnalezione rekomendacje kliniczne i refundacyjne nie są jednoznaczne w kwestii finansowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, co wskazuje, że wydanie pozytywnej rekomendacji mogłoby okazać się przedwczesne, także w kontekście trwających prób klinicznych III fazy.</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>

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56). Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Klasyfikacja histologiczna

Rak jajnika jest pierwotnym, złośliwym nowotworem jajnika wywodzącym się z komórek nabłonka powierzchniowego. Nowotwory nabłonkowe (raki) stanowią najczęściej rozpoznawany typ nowotworu jajnika (90% rozpoznań). Ze względu na trudności w rozpoznawaniu i leczeniu tego nowotworu u ponad 70% chorych rak jajnika rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium. Niska przeżywalność powoduje, że rak jajnika zaliczany jest do najważniejszych przyczyn zgonów kobiet na nowotwory złośliwe narządów płciowych. Ponadto na całym świecie, zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych, obserwuje się stały wzrost zachorowań na ten nowotwór.

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

Ponadto obecnie, zgodnie z wytycznymi FIGO, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika zamiast jednego typu surowiczego wyodrębnia się typ surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma - HGSC) i typ surowiczy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. low-grade serous carcinoma – LGSC), uważane za odmienne nowotwory. Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu HGSC.

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 odniesieniu do surowiczego raka jajnika obecnie upowszechnia się podział na 2 typy - high-grade (rak o niskim stopniu zróżnicowania) i low-grade (rak dobrze zróżnicowany), a wzrastająca ilość danych przemawia za zasadnością uznania dwóch wymienionych typów za odrębne jednostki chorobowe.

We współczesnej klasyfikacji, łączącej charakterystykę kliniczną, histologiczną i molekularną, surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (high-grade) zaliczany jest do raków jajnika typu II. Raki jajnika typu II cechują się, w porównaniu z typem I - pomimo większej wrażliwości na chemioterapię - niekorzystnym przebiegiem klinicznym.

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 (site specific hereditary ovarian cancer - SSHOC);
- Rodzinny rak piersi i jajnika (hereditary breast/ovarian cancer - HBOC);
- Rodzinny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, herediary 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 życiowe 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, nie stwierdzenie 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. germinal 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.

Ocena stopnia zaawansowania

Według polskich zaleceń postępowania klinicznego (Polska Unia Onkologii, 2013) zaawansowanie nowotworów jajnika określane jest w stopniach chirurgiczno-patologicznych, zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) z 1988 roku.

Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika wg klasyfikacji FIGO z 1988 r.

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych

IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

Epidemiologia

W 2012 r. oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęstszym diagnozowanym rakiem (44150 nowych przypadków) u kobiet w UE.

W 2011 r. nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce zajmowały 5. miejsce (ok. 3600 zachorowań). 80% zachorowań występuje po 50. roku życia, a ponad 50% dotyczy kobiet między 50. a 69 rokiem życia. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem aż do połowy 7. dekady życia. Nowotwory jajnika stanowiły 4. przyczynę zgonów (ok. 2500 zgonów) z powodu nowotworów u kobiet. 75% zgonów występuje między 50. a 79. rokiem życia, a ryzyko jest największe w 8. dekadzie życia. Wśród młodych dorosłych nowotwory jajnika odpowiadają za 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Od połowy lat 90. XX wieku występuje nieznaczny spadek zachorowalności i stabilizacja umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności – ok. 7/100 tys.), jednak u kobiet powyżej 65. roku życia od ponad 4 dekad rośnie umieralność.

Rokowanie

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%	

Leczenie raka jajnika u chorych z mutacjami BRCA1 lub BRCA2

Rak jajnika z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 charakteryzuje większa wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny w porównaniu z chorymi bez mutacji, co poprawia rokowanie. Standardowe leczenie nie różni się od stosowanego u pozostałych pacjentek. Grupą leków bardzo aktywnych u tych chorych są inhibitory polimerazy ADP-rybozy (PARP) – enzymu naprawy DNA, który moduluje także transkrypcję i kontroluje podziały komórkowe.

Źródło: AWA Nr: OT.4351.1/2016; Tavassoli 2003; Heintz 2006.

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lynparza, tabletki powlekane, 150 mg; kod EAN 05902135480052
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX46
Substancja czynna	olaparyb
Wnioskowane wskazanie	zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56)
Dawkowanie	Zlecenie MZ: 300 mg 2x na dobę ChPL: Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg. Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	84 dni
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimerazy 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 widełki replikacyjne napotykały kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. 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. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach in vivo z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p>

Źródło: ChPL Lynparza, Zlecenie MZ.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014, EMA. Pozwolenie na dopuszczenie we wnioskowanym wskazaniu: 12 czerwca 2019, EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Lynparza 100 i 150 mg tabletki powlekane</p> <p><u>Rak jajnika</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Rak piersi</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.</p> <p>Lynparza 50 mg kapsułki twarde</p> <p>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.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek nie posiada oznaczenie czarnego trójkąta.

[Źródło: ChPL Lynparza]

*wnioskowane wskazanie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Lynparza, tj.: 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.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

6. Wyniki

6.1. Badania pierwotne

6.1.1. Analiza skuteczności

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.12.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. „Załączniki”. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia, w tym populacja z nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania
Interwencja	Lynparza (olaparyb) w postaci tabletek powlekanych	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia, w tym Lynparza (olaparyb) w postaci kapsułek twardych
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	Metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia:

- RCT SOLO1 (Moore 2018; Supplementary Appendix).

Dodatkowo odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: Cook 2019 i Gadducci 2019, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PARP (w tym olaparybu) w leczeniu raka jajnika. W obu przeglądach w przypadku wnioskowanej populacji opisano działanie olaparybu na podstawie badania SOLO1. W związku z tym do analizy włączono badanie SOLO1 opisane w ChPL Lynparza i publikacji Moore 2018.

Komentarz analityka

Kryteria włączenia do badania SOLO1 wymagały stosowania uprzednio chemioterapii opartej na platynie, składającej się z co najmniej 6 cykli leczenia (4 cykli w przypadku wystąpienia toksyczności), a maksymalnie z 9 cykli.

W załączniku do zlecenia podano informację, że pacjentka otrzymała 3 cykle schematu z udziałem platyny (Taxol+karboplatyna). W związku z powyższym pacjentka, której dotyczy zlecenie, prawdopodobnie nie spełniłaby kryteriów włączenia do badania SOLO1.

6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SOLO1 Moore 2018 <u>Źródło</u> finansowania: AstraZeneca Merck	Wieloośrodkowe (15 krajów) RCT III fazy, podwójnie zaślepienie. <u>Interwencja:</u> Lynparza [300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę] <u>Komparator:</u> placebo <u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji wyniosła 40,7 miesięcy (34,9 – 42,9) w grupie olaparybu i 41,2 miesiąca (32,2 – 41,6) w grupie placebo	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 18 lat lub starszym z nowo zdiagnozowanym histologicznie potwierdzonym zaawansowanym (stopnia III-IV w klasyfikacji FIGO) surowicznym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z obecnością mutacji BRCA1/2 (BRCA1/2m) po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej związek platyny. Chemioterapia oparta na platynie musi składać się z co najmniej sześciu cykli leczenia, maksymalnie z dziewięciu; jeśli leczenie oparte na platynie musi zostać wcześniej przerwane z powodu toksyczności ściśle związanej ze schematem platyny, pacjenci muszą otrzymać co najmniej cztery cykle schematu platyny Mediana wieku wyniosła 53 lata w obu grupach <u>Liczba pacjentów:</u> N=391 <ul style="list-style-type: none"> Grupa olaparybu: 260; Grupa placebo: 130 (1 pacjent w grupie placebo wycofał się z badania przed otrzymaniem interwencji). 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) definiowany jako czas od randomizacji do progresji określanej na podstawie oceny badacza za pomocą zmodyfikowanych radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1 lub do zgonu. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2), przeżycie całkowite (OS), czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu (TDT), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL). bezpieczeństwo

6.3. Analiza skuteczności

Ocena skuteczności na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego – SOLO1

Leczenie podtrzymujące po pierwszej linii w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2

Metodyka:

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z nowo rozpoznany, zaawansowany (stopnia III-IV w klasyfikacji FIGO) surowicznym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z obecnością mutacji BRCA1/2 (BRCA1/2m) po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej związek platyny analizowano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo i prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu tym przydział losowy do grup w stosunku 2:1 przeprowadzono u 391 pacjentów, którym podawano produkt Lynparza [300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę] lub placebo. Pacjenci byli stratyfikowani w zależności od odpowiedzi klinicznej na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; odpowiedź całkowita (CR ang. Complete response) lub odpowiedź częściowa (PR ang. Partial response). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej w badaniu radiologicznym, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat. W przypadku pacjentów utrzymujących całkowitą odpowiedź na leczenie (tj. bez oznak choroby w badaniach radiologicznych), maksymalny czas trwania leczenia wyniósł 2 lata; natomiast pacjenci, u których stwierdzano dowody na występowanie choroby w stanie stabilnym (tj. nie występowały u nich dowody na progresję choroby) mogli kontynuować leczenie produktem Lynparza przez okres dłuższy niż 2 lata.

Obecność dziedzicznych lub somatycznych mutacji w genach BRCA1/2 stwierdzano prospektywnie na podstawie badania mutacji germinalnych we krwi przy użyciu testów wykonywanych lokalnie (n=208) lub centralnie (n=181) bądź na podstawie badania próbki guza z użyciem testów wykonanych lokalnie (n=2). Na podstawie badań wykonanych centralnie obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji germinalnej stwierdzono

odpowiednio u 95,3% (365/383) i 4,7% (18/383) pacjentów poddanych randomizacji. Duże rearanżacje w genach BRCA1/2 wykryto u 5,5% (21/383) pacjentów poddanych randomizacji. Obecność mutacji germinalnych u pacjentów włączonych na podstawie wyniku badania wykonanego lokalnie została potwierdzona retrospektywnie badaniem wykonanym centralnie. Przeprowadzono retrospektywne badanie pacjentów z dostępnymi próbkami guza przy użyciu testu wykonywanego centralnie, który z powodzeniem udało się przeprowadzić u 341 pacjentów - 95% z nich posiadało mutację kwalifikującą do udziału w badaniu [patogenna (n=47) lub prawdopodobnie patogenna mutacja (n=277)], a u 2 pacjentów bez mutacji germinalnych BRCA1/2 potwierdzono obecność wyłącznie mutacji somatycznych. W badaniu SOLO1 uczestniczyło 389 pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2m oraz 2 pacjentów z somatycznymi mutacjami BRCA1/2m.

Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów były dobrze wyważone w obydwu ramionach badania. Mediana wieku wyniosła 53 lata w obu grupach. Rak jajnika był guzem pierwotnym u 85% pacjentów. Najczęstszym typem histologicznym był rak surowiczy (96%), typ endometrioidalny występował u 2% pacjentów. U większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (78%), nie ma danych dotyczących pacjentów ze stanem sprawności 2 do 4. U 63% pacjentów wykonano cytoredukcję pierwotną i u większości pacjentów z tej grupy (75%) nie stwierdzono makroskopowo choroby resztkowej. Cytoredukcję odroczoną przeprowadzono u 35% pacjentów, z których u 82% zgłoszono brak makroskopowej choroby resztkowej. U 7 pacjentów, wszystkich z chorobą w stopniu IV, nie przeprowadzono cytoredukcji. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny. Odpowiednio u 73% i 77% pacjentów w grupie otrzymującej olaparyb i w grupie placebo stwierdzono brak dowodów na występowanie choroby w chwili przystąpienia do badania (CR, odpowiedź całkowita), definiowaną przez badacza jako brak radiologicznych dowodów na występowanie choroby oraz stężenie antygenu nowotworowego 125 (CA-125) mieszczące się w zakresie wartości prawidłowych. Odpowiedź częściową (PR), definiowaną jako obecność jakichkolwiek zmian mierzalnych lub niemierzalnych w chwili przystąpienia do badania lub zwiększone stężenie CA-125 zgłoszono u 27% i 23% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej olaparyb i placebo. Dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup terapeutycznych w ciągu 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii związkami platyny. Z badania wykluczono pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem, dlatego nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów leczonych olaparybem, którzy wcześniej otrzymywali bewacyzumab. Dane dotyczące pacjentów z somatyczną mutacją BRCA są bardzo ograniczone.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) definiowany jako czas od randomizacji do progresji określanej na podstawie oceny badacza za pomocą zmodyfikowanych radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1 lub do zgonu. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu (PFS2), przeżycie całkowite (OS), czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub zgonu (TDT), czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) oraz jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL). U pacjentów dokonywano oceny guza na początku badania i co 12 tygodni przez pierwsze 3 lata, a następnie co 24 tygodnie względem daty randomizacji aż do stwierdzenia progresji choroby w badaniu radiologicznym.

Wyniki:

W badaniu wykazano klinicznie istotne i statystycznie znamienne wydłużenie mediany PFS w ocenie badacza w grupie otrzymującej olaparyb w porównaniu do placebo. Oceniany przez badacza PFS był weryfikowany przez niezależny centralny zespół oceniający (BICR). W chwili przeprowadzania analizy PFS dane dotyczące OS są niedojrzałe (21% zdarzeń), przy HR wynoszącym 0,95 (95%CI: 0,60; 1,53; p=0,9).

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w BRCA1/2, uzyskane w badaniu SOLO1

Parametr	Olaparyb 300 mg bd	Placebo ^c
PFS (51% zdarzeń)^a		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	102/260 (39)	96/131 (73)
Mediana czasu (miesiące)	NR	13,8
HR (95% CI) ^b	0,30 (0,23-0,41)	
Wartość p (test dwustronny)	p<0,0001	

PFS2 (31% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	69/260 (27)	52/131 (40)
Mediana czasu (miesiące)	NR	41,9
HR (95% CI) ^c	0,50 (0,35-0,72)	
Wartość p (test dwustronny)	p=0,0002	
TFST (49% zdarzeń)		
Liczba zdarzeń: Całkowita liczba pacjentów (%)	99/260 (38)	94/131 (72)
Mediana czasu (miesiące)	51,8	15,1
HR (95% CI) ^c	0,30 (0,22-0,40)	
Wartość p* (test dwustronny)	p<0,0001	

^a Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera odsetek pacjentów bez progresji choroby po 24 i 36 miesiącach wyniósł 74% i 60% w grupie olaparybu w por. z 35% i 27% w grupie placebo; mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy zarówno w grupie olaparybu, jak i placebo.

^b Wartość <1 przemawia na korzyść olaparybu. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię związkami platyny (CR lub PR) jako współzmienna.

^c Spośród 94 pacjentów z grupy placebo, którzy otrzymali kolejną terapię 49 (52%) otrzymało inhibitor PARP.

* Bez kontroli dla wielokrotności porównań.

bd Dwa razy na dobę;

NR Nie osiągnięto;

CI Przedział ufności;

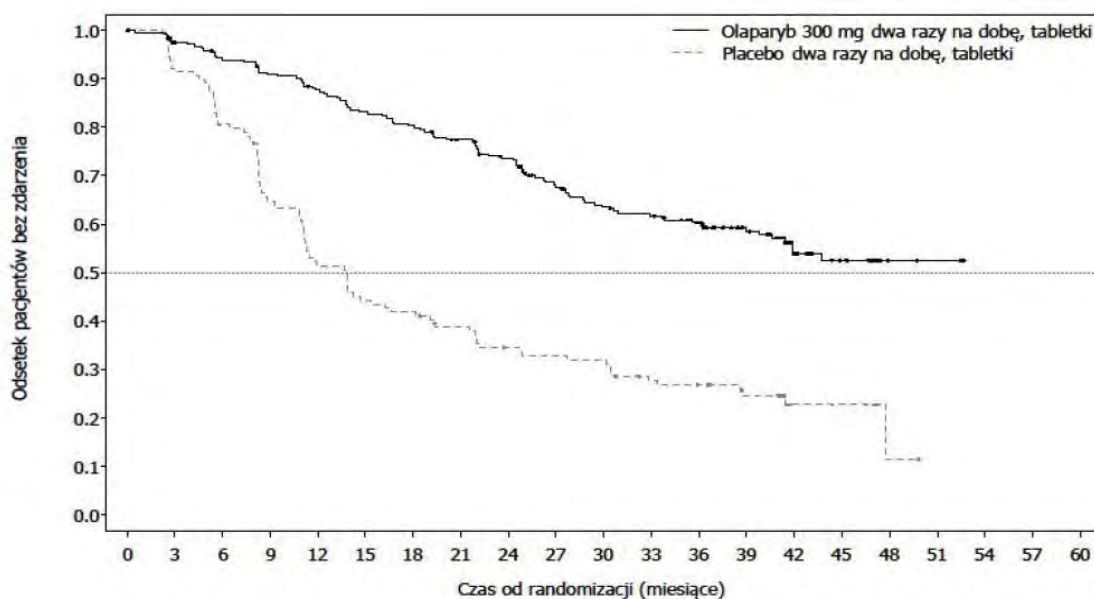
PFS Przeżycie wolne od progresji;

PFS2 czas do drugiej progresji lub zgonu;

OS Przeżycie całkowite;

TFST Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu.

Spójne wyniki zaobserwowano w podgrupach pacjentów, w których stwierdzono obecność choroby w chwili przystąpienia do badania. U pacjentów z CR definiowaną przez badacza HR wyniósł 0,34 (95%CI: 0,24-0,47); mediana PFS nie została osiągnięta w grupie olaparybu w porównaniu z 15,3 miesiąca w grupie placebo. Po 24 i 36 miesiącach CR utrzymywała się odpowiednio u 68% i 45% pacjentów z grupy olaparybu oraz u 34% i 22% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów z PR w chwili przystąpienia do badania HR PFS wynosił 0,31 (95% CI 0,18; 0,52; mediana PFS 30,9 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 8,4 miesiąca w grupie placebo). Pacjenci z PR w chwili przystąpienia do badania albo osiągnęli CR (15% w grupie olaparybu i 4% w grupie placebo po 24 miesiącach, CR utrzymywała się po 36 miesiącach) albo osiągnęli dalszą PR/stabilizację choroby (43% w grupie olaparybu i 15% w grupie placebo po 24 miesiącach; 17% w grupie olaparybu i 15% w grupie placebo po 36 miesiącach). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

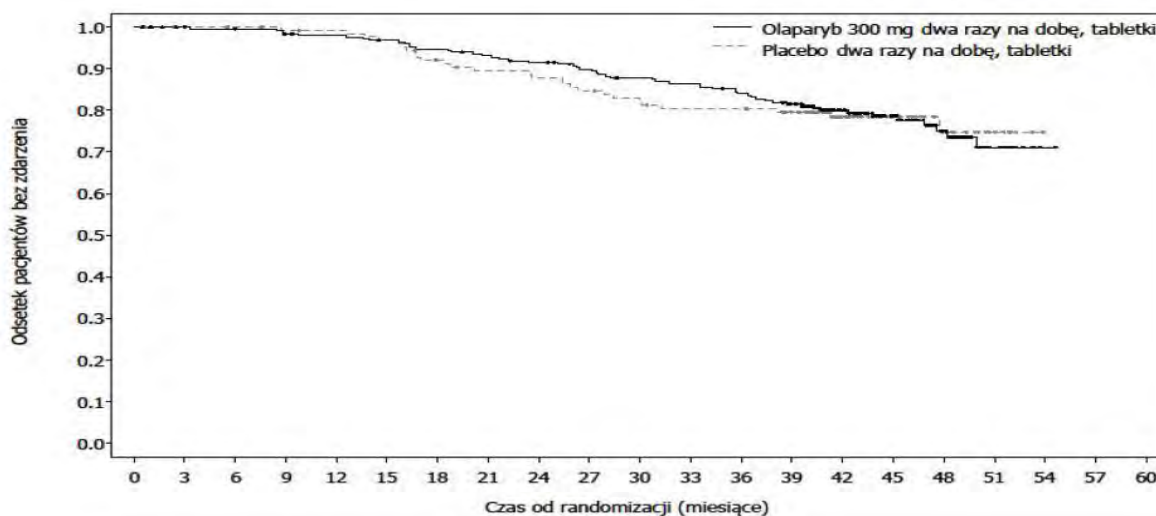
Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

260 240 229 221 212 201 194 184 172 149 138 133 111 88 45 36 4 3 0 0 0

Placebo dwa razy na dobę, tabletki

131 118 103 82 65 56 53 47 41 39 38 31 28 22 6 5 1 0 0 0 0

Rycina 1. Badanie SOLO1: Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wg Kaplana- Meiera u pacjentów z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w BRCA1/2 (51% zdarzeń – ocena badacza)



Liczba pacjentów podlegających ryzyku:

Olaparyb 300 mg dwa razy na dobę, tabletki

260 252 250 246 243 239 234 229 224 216 210 207 200 189 131 84 51 17 1 0 0

Placebo dwa razy na dobę, tabletki

131 129 128 126 125 121 113 109 107 103 99 96 96 91 58 36 18 9 0 0 0

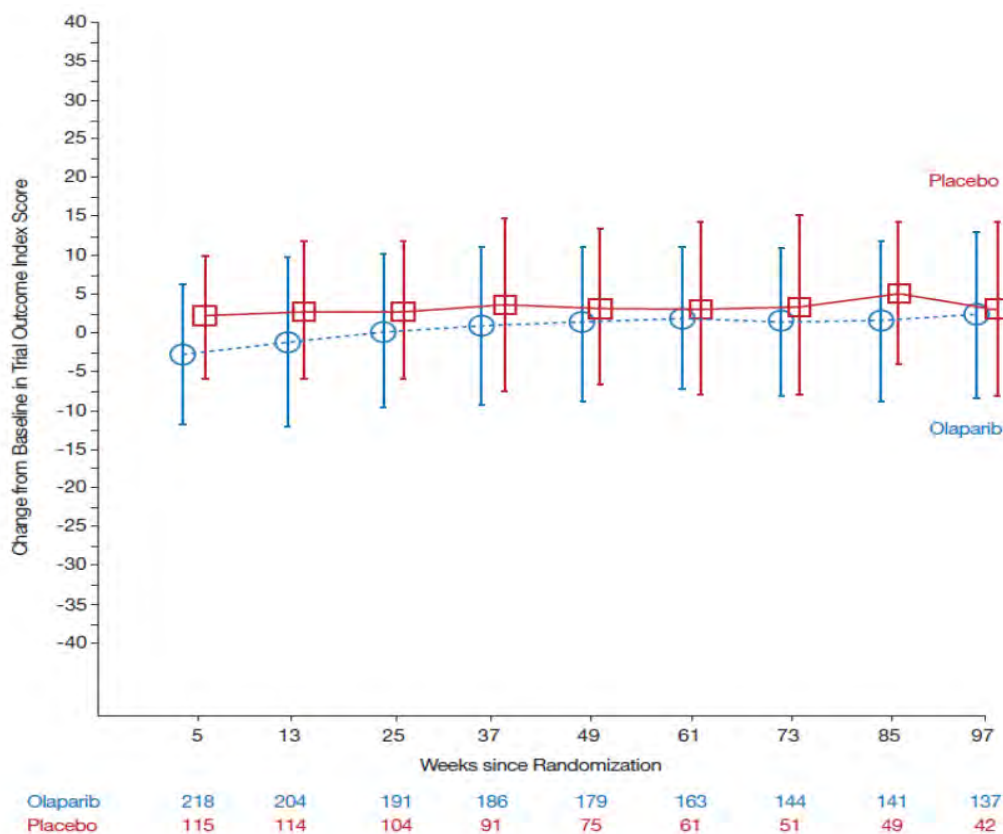
Rycina 2. Badanie SOLO1: Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS) wg Kaplana-Meiera u pacjentów z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją w BRCA1/2 (21% zdarzeń)

Ocena jakości życia na podstawie publikacji Moore 2018 – SOLO1

Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. Health-related Quality of Life, HRQoL).

Średni wynik wskaźnika Trial Outcome Index na początku badania wynosił 73,6 w grupie olaparybu i 75,0 w grupie placebo. Wynik pozostawał stabilny w grupie olaparybu (237 pacjentów), ze skorygowaną średnią zmianą od wartości wyjściowej do 2 lat wynoszącą 0,30 punktu (95%CI: -0,72 do 1,32), w porównaniu ze zmianą

3,30 punktu (95%CI: 1,84 do 4,76) w grupie placebo (125 pacjentów). Szacunkowa różnica między grupami wyniosła -3,00 punktu (95%CI: -4,78 do -1,22); różnica nie została uznana za istotną klinicznie.



Rycina 3. Zmiana oceny funkcjonalnej terapii raka w czasie – wg wskaźnika Ovarian Cancer Trial Outcome Index Score

7. Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa na podstawie publikacji Moore 2018

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas stosowania interwencji lub do 30 dni po odstawieniu interwencji były stopnia 1 lub 2.

Tabela 10. Podsumowanie raportowanych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Olaparyb (N = 260)		Placebo (N = 130)	
	Jakikolwiek stopień	Stopień 3 lub 4	Jakikolwiek stopień	Stopień 3 lub 4
	Liczba pacjentów (%)			
Dowolne	256 (98)	102 (39)	120 (92)	24 (18)
Nudności	201 (77)	2 (1)	49 (38)	0
Zmęczenie lub osłabienie	165 (63)	10 (4)	54 (42)	2 (2)
Wymioty	104 (40)	1 (<1)	19 (15)	1 (1)
Anemia	101 (39)	56 (22)	13 (10)	2 (2)
Biegunka	89 (34)	8 (3)	32 (25)	0
Zaparcia	72 (28)	0	25 (19)	0
Zaburzenia smaku	68 (26)	0	5 (4)	0
Ból stawów	66 (25)	0	35 (27)	0
Ból brzucha	64 (25)	4 (2)	25 (19)	1 (1)
Neutropenia	60 (23)	22 (9)	15 (12)	6 (5)
Ból głowy	59 (23)	1 (<1)	31 (24)	3 (2)
Zawroty głowy	51 (20)	0	20 (15)	1 (<1)
Zmniejszony apetyt	51 (20)	0	13 (10)	0
Ból w nadbrzuszu	46 (18)	0	17 (13)	0
Niestrawność	43 (17)	0	16 (12)	0
Kaszel	42 (16)	0	28 (22)	0
Ból pleców	40 (15)	0	16 (12)	0
Duszność	39 (15)	0	7 (5)	0
Trombocytopenia	29 (11)	2 (1)	5 (4)	2 (2)
ZN prowadzące do przerwania interwencji	30 (12)	NA	3 (2)	NA
ZN prowadzące do zmniejszenia dawki	74 (28)	NA	4 (3)	NA
ZN prowadzące do przerwania leczenia	135 (52)	NA	22 (17)	NA

NA – niedostępne, ZN – zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 21% pacjentów z grupy olaparybu i 12% pacjentów z grupy placebo. Anemia była najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym (7% przypadków w grupie olaparybu i 0% w grupie placebo). Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Tabela 11. Podsumowanie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Poważne zdarzenia niepożądane	Olaparyb (N=260)	Placebo (N=130)
	Liczba pacjentów (%)	
Anemia	17 (6,5)	0
Zakażenie dróg moczowych	3 (1,2)	0
Zakażenie wirusowe	2 (0,8)	0
Gorączka neutropeniczna	2 (0,8)	0
Neutropenia	2 (0,8)	0
Omdlenie	2 (0,8)	0
Przejęciowy atak niedokrwienny	2 (0,8)	0
Zapalenie płuc	2 (0,8)	0

Poważne zdarzenia niepożądane	Olaparyb (N=260)	Placebo (N=130)
	Liczba pacjentów (%)	
Zator płucny	2 (0,8)	0
Ból brzucha	2 (0,8)	1 (0,8)
Niedrożność jelita cienkiego	2 (0,8)	1 (0,8)
Zespół mankietu rotatora	2 (0,8)	0
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,4)	1 (0,8)
Infekcja zbiornika chłonki (ang. Infected lymphocele)	1 (0,4)	0
Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,4)	0
Sepsa	1 (0,4)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0
Posocznica moczopochodna	1 (0,4)	0
Rak piersi	1 (0,4)	3 (2,3)
Wewnątrzprzewodowe rozrostowe zmiany w piersi	1 (0,4)	0
Inwazyjny przewodowy rak piersi	1 (0,4)	0
Rak wargi i / lub jamy ustnej	1 (0,4)	0
Rak tarczycy	1 (0,4)	0
Leukopenia	1 (0,4)	0
Torbiel śledziony	1 (0,4)	0
Śmierć komórki	1 (0,4)	0
Depresja	1 (0,4)	0
Ataksja	1 (0,4)	0
Ból głowy	1 (0,4)	2 (1,5)
Neuropatia obwodowa	1 (0,4)	0
Biegunka	1 (0,4)	0
Niedrożność jelit	1 (0,4)	0
ang. subileus	1 (0,4)	0
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,4)	0
Dreszcze	1 (0,4)	0
Uwięźnięcie przepukliny	1 (0,4)	0
Gorączka	1 (0,4)	0
Obniżona hemoglobina	1 (0,4)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,4)	1 (0,8)
Rana kłuta	1 (0,4)	0
Powikłanie rany	1 (0,4)	0
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	1 (0,8)
Zapalenie pęcherza moczowego	0	1 (0,8)
Zapalenie płuc	0	1 (0,8)
Zakażenie rany	0	1 (0,8)
Nawrotowy rak tarczycy	0	1 (0,8)
Limfopenia	0	1 (0,8)
Zawał mięśnia sercowego	0	1 (0,8)
Przepuklina pępkowa	0	1 (0,8)
Wymioty	0	1 (0,8)
Dyskomfort kończyn	0	1 (0,8)
Wzrost ALT	0	1 (0,8)
Złamanie kręgosłupa piersiowego	0	1 (0,8)

Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to nudności i niedokrwistość.

Tabela 12. Podsumowanie działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane	Olaparyb (N=260)	Placebo (N=130)
	Liczba pacjentów (%)	
Dowolne	30 (11,5)	3 (2,3)
Nudności	6 (2,3)	1 (0,8)
Anemia	6 (2,3)	0
Zmęczenie	4 (1,5)	1 (0,8)
Wymioty	2 (0,8)	0
Astenia	2 (0,8)	0
Złe samopoczucie	2 (0,8)	0
Rak piersi	1 (0,4)	1 (0,8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,4)	0
Inwazyjny przewodowy rak piersi	1 (0,4)	0
Rak wargi i / lub jamy ustnej	1 (0,4)	0
Limfopenia	1 (0,4)	0
Neutropenia	1 (0,4)	0
Zmniejszony apetyt	1 (0,4)	0
Depresja	1 (0,4)	0
Bezsenna	1 (0,4)	0
Upośledzenie pamięci	1 (0,4)	0
Neuropatia obwodowa	1 (0,4)	0
Śródmiąższowa choroba płuc	1 (0,4)	0
Zapalenie płuc	1 (0,4)	0
Niestrawność	1 (0,4)	0
Uwięźnięcie przepukliny	1 (0,4)	0
Gorączka	1 (0,4)	0
Duszność	1 (0,4)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,4)	0
Zmniejszona liczba białych krwinek	1 (0,4)	0
Zwiększone ALT	0	1 (0,8)
Zwiększone AST	0	1 (0,8)
Zwiększone γ -GT	0	1 (0,8)

Ostra białaczka szpikowa wystąpiła u 3 z 260 pacjentów (1%) w grupie olaparybu i u żadnego z 130 pacjentów w grupie placebo. Nowe pierwotne nowotwory wystąpiły odpowiednio w grupie olaparybu i placebo u 5 (2%) i 3 (2%) pacjentów. Zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła odpowiednio w grupie olaparybu i placebo u 5 (2%) i żadnego pacjenta. Wszystkie trzy przypadki ostrej białaczki szpikowej wystąpiły ponad 30 dni po zakończeniu leczenia olaparybem.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać 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.

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

- 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 leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentów otrzymywało także inne leki uszkodzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (gBRCA1/2). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z gBRCA1m i gBRCA2m (odpowiednio 1,7% i 1,4%). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

- Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

- Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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, ból w nadbrzuszu, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia.

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

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (13,9%), wymioty (7,1%), nudności (6,6%), uczucie zmęczenia/astenia (6,1%) i neutropenia (5,8%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,3%), nudności (0,8%) i małopłytkowość (0,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 1826 pacjentów z guzami litymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 13. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

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 ^a , neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Wysypka ^a Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , zapalenie skóry ^a	-
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 ^a , duszność ^a	Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność, ból w nadbrzuszu Często Zapalenie jamy ustnej ^a	Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu
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

^a Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normobarwliwą, niedokrwistość normobarwliwą normocytową, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające agranulocytozę, gorączkę neutropeniczną, zmniejszenie liczby granulocytów, granulocytopenię, neutropenię idiopatyczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi, zmniejszenie wartości płytkokrytu i małopłytkowość; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów, limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów T; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odrzucaniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę

złuszczającą, rumień uogólniony, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczające zapalenie skóry. Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową; Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Nie odnaleziono komunikatów oraz ocen postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków.

Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA).

W dokumencie EPAR Lynparza zestawiono liczbę i odsetek pacjentów uczestniczących w badaniu SOLO1, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane z dowolnej kategorii.

Tabela 14. Liczba (%) pacjentów u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane: SOLO1

Zdarzenie niepożądane – kategoria	Olaparyb 300 mg N=260	Placebo N=130
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	256 (98,5)	120 (92,3)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3	102 (39,2)	24 (18,5)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	0	0
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym zgon)	54 (20,8)	16 (20,3)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia	30 (11,5)	3 (2,3)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki	74 (28,5)	4 (3,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	135 (51,9)	22 (16,9)

Działania niepożądane leku:

Monoterapia produktem Lynparza była związana z działaniami niepożądanymi o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zasadniczo nie wymagającymi przerwania leczenia. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących monoterapię produktem Lynparza ($\geq 10\%$) były ból w górnej części brzucha, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia i leukopenia.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 występujące u $>2\%$ pacjentów to niedokrwistość (16%), neutropenia (6%), zmęczenie / osłabienie (6%), leukopenia (3%), trombocytopenia (2%) i wymioty (2%).

Do działań niepożądanych, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki, należały: niedokrwistość (13,9%), wymioty (7,1%), nudności (6,6%), zmęczenie / osłabienie (6,1%) i neutropenia (5,8%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do trwałego odstawienia, to niedokrwistość (1,3%), nudności (0,8%) i trombocytopenia (0,5%).

Źródło: EMA EPAR 2019 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza> [dostęp: 06.12.2019].

Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)

Najczęstsze ($\geq 10\%$) działania niepożądane dowolnego stopnia występujące u pacjentów otrzymujących olaparyb w badaniu SOLO-1 to nudności, zmęczenie, ból brzucha, wymioty, niedokrwistość, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych / grypa / zapalenie nosogardzieli / zapalenie oskrzeli, zaparcia, zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, neutropenia, niestrawność, duszność, zakażenie dróg moczowych, leukopenia, trombocytopenia i zapalenie jamy ustnej.

Źródło: FDA 2019 <https://www.fda.gov/drugs/fda-approved-olaparib-lynparza-astrazeneca-pharmaceuticals-lp-maintenance-treatment-adult-patients> [dostęp: 06.12.2019].

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Lynparza w postaci tabletek jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

Rak jajnika

- 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.

Rak piersi

- produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiaanej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. (poz. 88) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2019 r., produkt leczniczy Lynparza (olaparyb), kaps. twarde, jest 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)”, u chorych chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę). Razem ze Zleceniem MZ dostarczono Agencji informację, które wskazują, iż pacjentka otrzymała 3 cykle leczenia schematem Taxol+karboplatyna, tj. nie kwalifikowałby się do leczenia w ramach ww. programu lekowego – Zlecenie MZ dotyczy wcześniejszej linii terapii.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), kapsułki twarde, 50 mg, 448 szt.. wg Obwieszczenia MZ wynosi 22 230,94 PLN (0,99 PLN za 1 mg olaparybu). Jest to jedyna refundowana wielkość opakowania. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Lynparza (olaparyb). W omawianym wskazaniu lek Lynparza nie był przedmiotem oceny Agencji. Należy wskazać, iż obecnie refundowana jest postać kapsułek leku Lynparza, natomiast Zlecenie MZ dot. postaci tabletek. Postacie te różnią się w zakresie wskazań rejestracyjnych oraz sposobu dawkowania.

Wg komunikatu DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, za styczeń-marzec 2019 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację olaparybu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opakowania leku Lynparza, kaps. twarde, 50 mg, 448 szt., wyniósł 18 849,60 PLN (0,84 PLN za 1 mg olaparybu).

Najbardziej aktualny komunikat DGL za styczeń – wrzesień 2019 roku nie mógł zostać wykorzystany do określenia rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację olaparybu, ze względu na fakt, iż przedstawiono w nim wyłącznie informacje na temat wielkości kwoty refundacji.

Uzasadnienie braku wyboru komparatora przedstawiono rozdziale 11 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Przedstawiona w Zleceniu MZ wartość netto jednego opakowania preparatu Lynparza, tabl., 150 mg, 56 szt. wynosi [redacted]. Schemat dawkowania przedstawiony w Zleceniu MZ jest zgodny z ChPL Lynparza, tj. 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Oszacowania kosztu olaparybu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ, Komunikacie DGL oraz ChPL Lynparza.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leku. Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

W pracy Moore 2018, w której przedstawiono wyniki badania SOLO1, wskazano, iż mediana czasu leczenia olaparybem wyniosła 24,6 [0; 52] miesięcy. W badaniu istniała możliwość leczenia do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. W pracy wskazano także, iż mediana względnej intensywności dawki (ang. relative dose intensity) olaparybu wyniosła 96,2% [39; 100].

Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej

Parametr	olaparyb [§]			
	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365,25 dni			
Założenia				
Źródło	Zlecenie MZ		Obwieszczenie MZ [*]	Komun kat DGL ^{@*}
	Wartość netto [#]	Wartość brutto [^]		
Koszt 3-miesięcznej terapii [tys. PLN]	[redacted]	[redacted]	50,0	42,4
Koszt rocznej terapii [tys. PLN]	[redacted]	[redacted]	217,5	184,4

[§]Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Lynparza: Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg.

[#]Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

[^]Wartość brutto na podstawie wartości netto przedstawionej w Zleceniu MZ przy uwzględnieniu marży hurtowej na poziomie 5% i podatku VAT na poziomie 8%.

[§]Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2019 r.

^{*}Koszty oszacowane na podstawie refundowanej postaci tabletek produktu Lynparza, wniosek dotyczy kapsułek.

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 roku o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leku Lynparza w 2018 roku przedstawionych w komunikatach DGL oraz założeń, na bazie których oszacowano populację docelową w analizie wpływu na budżet (AWB) dołączonej do wniosku o objęcie refundacją leku Lynparza dostarczonej Agencji w celu sporządzenia analizy weryfikacyjnej (AWA „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” - Nr: OT.4351.1/2016)¹.

Na podstawie danych NFZ z komunikatów DGL oszacowano hipotetyczną liczbę pełnych rocznych kuracji lekiem Lynparza w 2018 roku realizowanych w ramach obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego (leczenie olaparybem po zastosowaniu dwóch linii leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny) - 111 pełnych kuracji. Następnie biorąc pod uwagę założenia Wnioskodawcy przedstawione w AWB do wniosku refundacyjnego dla leku Lynparza, tj:

- odsetek pacjentek spełniających kryteria programu lekowego - [REDACTED];
- odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny - [REDACTED];
- odsetek pacjentek otrzymujących drugą linię chemioterapii opartą o pochodne platyny - [REDACTED];

wyznaczono hipotetyczną liczbę pełnych rocznych kuracji lekiem Lynparza u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartą na związkach platyny. Ostatecznie określono, iż liczba pełnych hipotetycznych rocznych kuracji lekiem Lynparza we wskazaniu zgodnych ze Zleceniem MZ będzie wynosić - 308.

¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4346-002-2016-zlc> [dostęp: 14.12.2019 r.]

Należy z ostrożnością traktować oszacowaną liczebność pełnych hipotetycznych rocznych kuracji. Istnieje niepewność w stosunku do rzeczywistej liczby pacjentek, które kwalifikowałyby się do leczenia olaparybem w omawianym wskazaniu. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano informacji nt. liczebności populacji od ekspertów klinicznych.

Obliczenia dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego kosztu oraz wielkości populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	olaparyb [§]			
Założenia	3 miesiące = 84 dni; 1 rok = 365,25 dni; liczebność populacji docelowej = 308 pełnych rocznych terapii			
Źródło	Zlecenie MZ		Obwieszczenie MZ ^{§*}	Komun kat DGL ^{@*}
	Wartość netto [#]	Wartość brutto [^]		
Koszt 3-miesięcznej terapii [mln. PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	15,4	13,1
Koszt rocznej terapii [mln. PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	66,9	56,8

[§]Dawkowanie na podstawie Zlecenia MZ oraz ChPL Lynparza: Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg.

[#]Wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiona w Zleceniu MZ.

[^]Wartość brutto na podstawie wartości netto przedstawionej w Zleceniu MZ przy uwzględnieniu marży hurtowej na poziomie 5% i podatku VAT na poziomie 8%.

[§]Na podstawie ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ z dnia 23 października 2019 r.

^{*}Koszty oszacowane na podstawie refundowanej postaci tabletek produktu Lynparza, wniosek dotyczy kapsułek.

[@]Komunikat DGL z 28.06.2019 roku o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-marzec 2019 r.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ) leczenia olaparybem wyniesie:

- [REDACTED] (w skali 3 miesięcy);
- [REDACTED] (w skali 1 roku).

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

- Lynparza (olaparyb) 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)”, Nr: OT.4351.1/2016 - Zlecenie 2/2016 w BIP AOTMiT

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i jednostki chorobowej: ovarian cancer);
- Guidelines International Network (GIN);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Lynparza oraz informacje załączone do zlecenia MZ dotyczące chorej pacjentki, założono, iż omawiany nowotwór jest wrażliwy na terapię pochodnymi platyny.

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.12.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii raka jajnika (NCCN 2019, ESMO-ESGO 2019, FIGO 2018 i PTGO 2017).

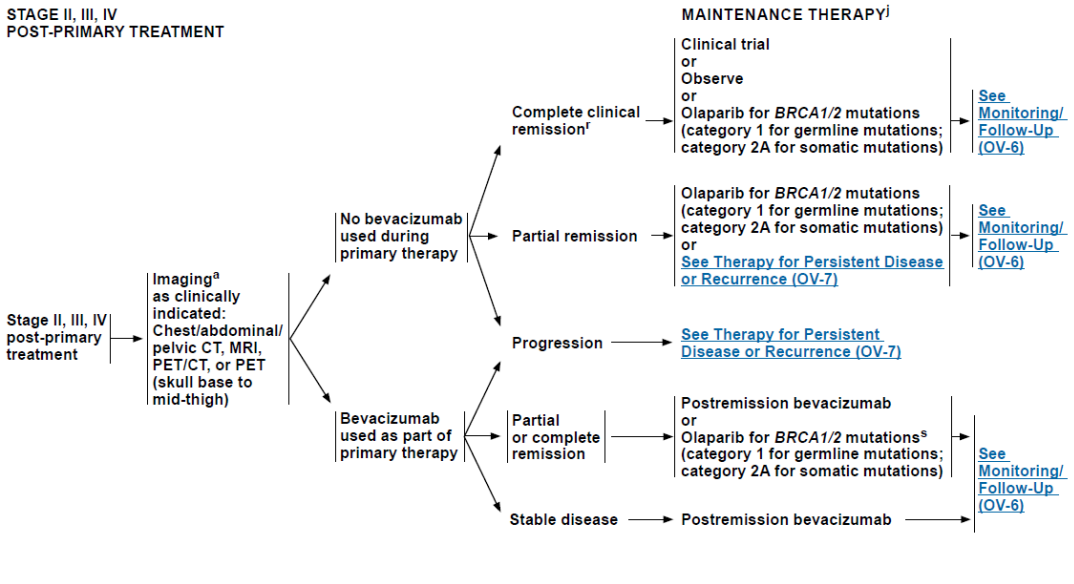
Wyłącznie w rekomendacjach NCCN z 2019 roku, opublikowanych po dacie rejestracji leku Lynparza w omawianym wskazaniu (FDA – 01.07.2019 r., EMA – 12.06.2019 r.) odniesiono się do terapii podtrzymującej pacjentów z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, z obecnością mutacji BRCA1/2, po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu.

W wytycznych NCCN 2019 wskazano, iż u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną, po pierwotnej terapii bez udziału bewacyzumabu powinno rozważyć się: udział w badaniu klinicznym, obserwację oraz zastosowanie olaparybu - pacjenci z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 – dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Leczenie nowotworów po pierwotnej terapii (ang. post-primary treatment) o stopniu zaawansowania II, III i IV, pacjenci bez uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną: <ul style="list-style-type: none"> ○ Udział w badaniu klinicznym ○ Obserwacja ○ Olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germlinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych) ○ Schematy terapii dla utrzymującej się lub nawrotowej choroby • Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schematy terapii dla utrzymującej się lub nawrotowej choroby <p>Poniżej przedstawiono schemat leczenia pacjentów z rakiem jajnika po zastosowaniu pierwszej linii leczenia.</p> <p>STAGE II, III, IV POST-PRIMARY TREATMENT</p>  <p>MAINTENANCE THERAPY^f</p> <p>^f brak definitywnych dowodów obecności choroby</p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 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; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>ESMO-ESGO 2019* (Europa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESMO i ESGO. Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikt interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą raka jajnika: patologii, biologii molekularnej, wczesnego i zaawansowanego stadium choroby, nowotworów granicznych oraz choroby nawrotowej.</p> <p>Choroba nawrotowa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią drugiego rzutu opartą na platynie (gemcytabina lub paklitaksel), a następnie bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym wykazał korzyść w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi nowotworu i PFS i można go zalecać [I/A, 100% Tak (38)][^] • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią nieopartą na platynie drugiej lub trzeciej linii (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna, topotekan podawane cotygodniowo) wykazał korzyść w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi nowotworu i PFS, był związany z poprawą jakości życia i może być zalecany [I/A, 100% Tak (38)] <p>Inhibitory 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 platynie, 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 [I/A, 100% Tak (34)]. • Inhibitory PARP (rukaparyb*, olaparyb) są aktywne jako monoterapia u pacjentów z mutacją BRCA i można rozważyć ich stosowanie [III/B, 100% Tak(34)]. W Europie wyłącznie rukaparyb jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu choroby pacjentów platynowrażliwych jako monoterapia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Algorytm leczenia pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.</p> <p>[^]LoE – [poziom dowodów (ang. available level of evidence); GoR - stopień rekomendacji (ang. grade of recommendation); Konsensus – odsetek członków panelu eksperckiego zgadzających się ze stwierdzeniem (liczba ekspertów biorących udział w głosowaniu)].</p>
<p>FIGO 2018 (Świat)</p> <p><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>Chemioterapia nowotworu we wczesnym stadium.</p> <p>Inhibitory PARP:</p> <p>Istnieją dobre dowody wspierające stosowanie inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej po odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów platynowrażliwych z nawracającym rakiem jajnika, a także jako monoterapię 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>Chemioterapia złośliwego nowotworu pochodzenia nabłonkowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów platynowrażliwych badanie ICON 4 wykazało przewagę pod względem całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji dla kombinacji karboplatyny i paklitakselu w porównaniu z karboplatiną stosowaną w monoterapii [poziom dowodów: A]. • U pacjentów, u których wystąpi neurotoksyczność podczas terapii paklitaksemem, może on zostać zastąpiony gemcytabiną lub doksorubicyną w postaci liposomalnej [poziom dowodów: A]. • Istnieją dowody, że dodanie bevacizumabu do schematu karboplatyna + gemcytabina poprawia przeżycie wolne od progresji w porównaniu do schematu karboplatyna + gemcytabina u pacjentów platynowrażliwych. <p>Dodanie bevacizumabu do karboplatyny i gemcytabiny spowodowało poprawę przeżycia bez progresji choroby [(12 vs 8 miesięcy; HR=0,48; 95%CI(0,39–0,61)]; jednak nie było różnicy w ogólnym przeżyciu między dwoma ramionami. Leczenie bevacizumabem wiązało się z wyższym odsetkiem poważnego nadciśnienia (17% vs <1%), białkomoczem stopnia 3 lub wyższym (9% vs 1%) oraz nieośrodkowym krwawieniem z układu nerwowego (6% vs 1%).</p> <p>Z nielicznymi wyjątkami nawracająca choroba nie jest uleczalna, a celem leczenia jest utrzymanie jakości życia i złagodzenie objawów, szczególnie u pacjentów z rakiem jajnika platynoopornym. Istnieje wiele potencjalnych opcji leczenia, w tym chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia lub zabieg chirurgiczny u wybranych pacjentów, a także udział w badaniu klinicznym. Istnieje podgrupa pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z wtórnego operacyjnego usunięcia masy nowotworu, lecz stanowią mniejszość. Rola wtórnego chirurgicznego usuwania masy nowotworu jest w oceniana w randomizowanych badaniach klinicznych [poziom dowodów: C].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTGO 2017 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczą diagnostyki i leczenia raka jajnika.</p> <p>Leczenie:</p> <p>Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.</p> <p>Chemioterapia. Leczenie nawrotów:</p> <p><u>Chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych.</u></p> <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%.</p> <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące inh bitorami PARP</u></p> <p>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 podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji (obecnie rejestracja jedynie w USA).</p>

ESGO - European Society of Gynaecological Oncology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **FIGO** - International Federation of Gynecology and Obstetrics; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTGO** - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

*Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronności (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Wyłącznie wytyczne NCCN 2019 odnoszą się do terapii podtrzymującej dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. W wytycznych wskazuje się, iż u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź kliniczną, można zaproponować udział w badaniu klinicznym, obserwację lub zastosować olaparyb, u pacjentów z mutacją genu BRCA1/2 (kategoria 1 dla mutacji germinalnych, kategoria 2A dla mutacji somatycznych).

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano informacji od ekspertów klinicznych nt. możliwości leczenia pacjentek z rakiem jajnika w stadium choroby opisanym w Zleceniu MZ.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” oraz wytyczne NCCN 2019, w których wskazuje się na możliwość stosowania jedynie olaparybu w omawianym wskazaniu, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Lynparza.

12. Opinie ekspertów

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Cook 2019	Cook SA, Tinker AV. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. <i>BioDrugs</i> 2019 June;33(3):255-73.
Gadducci 2019	Gadducci A, Guameri V, Peccatori FA et al. Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of BRCA mutational status. <i>J Ovarian Res</i> 2019 January 28;12(1):9
SOLO1	Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
SOLO1 Supplementary Appendix	Supplement to: Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
Wytyczne kliniczne	
ESMO-ESGO 2019	Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. <i>Ann Oncol.</i> 2019 May 1;30(5):672-705.
FIGO 2018	Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2018 Oct;143 Suppl 2:59-78. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.12614 [dostęp: 04.12.19 r.]
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2019 — November 26, 2019
PTGO 2017	Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, et al. Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the diagnosis and treatment of ovarian cancer. <i>Current Gynecologic Oncology.</i> 15. 5-23. 10.15557/CGO.2017.0001. http://ptgo.pl/wp-content/uploads/005-023_CGO_1_2017_Madry_Zalecenia-jajnik.pdf [dostęp: 04.12.2019 r.]
Pozostałe publikacje	
AWA Lynparza Nr: OT.4351.1/2016	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) 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)”. OT.4351.1/2016. Data ukończenia: 18.03.2016 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03_18.pdf [dostęp: 16.12.2019 r.]
AWB Lynparza	Analiza wpływu na system ochrony dla Lynparza (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2, [redacted] Kraków, 2015
ChPL Lynparza	Charakterystyka Produktu leczniczego Lynparza. Ostatnia aktualizacja: 12.11.2019 r. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza [dostęp: 03.12.2019r.]
EPAR Lynparza	EPAR Lynparza (data publikacji 11.07.2019) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza [dostęp w dniu 03.12.2019].
FDA 2019	Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/fda-approved-olaparib-lynparza-astrazeneca-pharmaceuticals-lp-maintenance-treatment-adult-patients [dostęp: 06.12.2019].
Heintz 2006	Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2006 Nov;95 Suppl 1:S161-92.
Komunikat DGL styczeń-marzec 2019	Komunikat DGL z 26.08.2019 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7392.html [dostęp: 16.12.2019 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2019 r.;
Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016r.	Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie 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)”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) kod EAN: 5902135480052, 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)”
Tavassoli 2003	Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2019)

Search	Query	Items found
#19	Search (((((((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract]))) OR "olaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Mesh]))) OR (((((((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])) OR "olaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	73
#18	Search (((((((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])) OR "olaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Mesh])))	72
#17	Search (((((((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])) OR "olaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	6
#16	Search (((((((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])) OR "olaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) AND (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])))	0
#15	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Mesh])))	2964357
#14	Search (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	164266
#13	Search (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])))	119171
#12	Search (((((((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])) OR "olaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh]))	464
#11	Search (((AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])) OR "olaparib" [Supplementary Concept]	1210
#10	Search (AZD 2281[Title/Abstract] OR AZD2281[Title/Abstract] OR AZD-2281[Title/Abstract] OR AZD221[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR olaparib[Title/Abstract])	1087
#9	Search "olaparib" [Supplementary Concept]	632
#7	Search (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh]	120138
#6	Search (((((((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))) AND ((Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract]))	96532
#5	Search ((neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]))	2684035
#4	Search (Ovarian[Title/Abstract] OR Ovary[Title/Abstract])	221289
#3	Search "Ovarian Neoplasms"[Mesh]	81716

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2019)

#▲	Searches	Results
1	exp ovary tumor/	126773
2	(Ovarian or Ovary).ab,kw,ti.	255360
3	(neoplasm* or tumor* or cancer*).ab,kw,ti.	3287528
4	2 and 3	127733
5	1 or 4	162602
6	exp olaparib/	4293
7	(AZD 2281 or AZD2281 or AZD-2281 or AZD221 or Lynparza or olaparib).ab,kw,ti.	2468
8	6 or 7	4447
9	5 and 8	1845
10	limit 9 to randomized controlled trial	74
11	limit 9 to meta analysis	28
12	limit 9 to "systematic review"	35
13	10 or 11 or 12	119

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 02.12.2019)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Ovarian Neoplasms] explode all trees	1797
#2	(Ovarian or Ovary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17316
#3	(neoplasm* or tumor* or cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	192384
#4	#2 and #3	7629
#5	#1 or #4	7657
#6	(AZD 2281 or AZD2281 or AZD-2281 or AZD221 or Lynparza or olapar b):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	374
#7	#5 and #6	178

14.2. Diagram selekcji badań

