



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM
LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA
O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU
LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ,
Z MUTACJĄ W GENIE *BRCA***

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, luty 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	15
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	16
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	20
2.2. KLASYFIKACJA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ	21
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU ORAZ PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ	23
2.4. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKU OTRZEWNEJ.....	27
2.5. ROKOWANIE W RAKU JAJNIKA.....	35
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM JAJNIKA.....	40
2.7. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU, PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ I OBCIĄŻENIE CHOROBA ..	42
2.8. METODY LECZENIA RAKA JAJNIKA	52
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	63
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTEK Z RAKIEM JAJNIKA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ.....	76
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	77
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	90
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	91
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	97
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	100
6.1. OLAPARYB W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	100
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	101
7. BIBLIOGRAFIA	108
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	116
9. ANEKS	118
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	118
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	130

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AFP	Alfa-fetoproteina
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AUC	ang. <i>area under the curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu.
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BGCS	<i>British Gynaecological Cancer Society</i>
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
BRCA1	ang. <i>Breast cancer type 1 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu I
BRCA2	ang. <i>Breast cancer type 2 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu II
CA 125	ang. <i>carcinoma antigen 125</i> ; Antygen, glikoproteina występująca m.in. na powierzchni nowotworowo zmienionych komórkach jajnika; marker nowotworowy
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Zwalczania Raka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIC	ang. <i>cortical inclusion cyst</i> ; Korowe torbiele inkluzyjne
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
CR	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG (skala/klasyfikacja)	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBOC	ang. <i>hereditary breast ovarian cancer</i> ; Zespół dziedzicznego występowania raka sutka i raka jajnika
HCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> ; Ludzka gonadotropina kosmówkowa
HGSOC	ang. <i>high-grade serous ovarian cancer</i> ;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Niskozróżnicowany surowiczy rak jajnika
HNPCC	ang. <i>hereditary non-polyposus colorectal cancer</i> ; Dziedziczny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego)
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HRR	ang. <i>homologous recombination repair</i> ; Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
Mutacje somatyczne <i>BRCA</i> (<i>sBRCA</i>)	Mutacje genu <i>BRCA</i> występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
Mutacje germinalne <i>BRCA</i> (dziedziczne; <i>gBRCA</i>)	Mutacje genu <i>BRCA</i> obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PARP	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli-ADP-rybozy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PBSO	ang. <i>prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy</i> ; Profilaktyczne, obustronne usunięcie przydatków
PFI	ang. <i>platinum-free interval</i> ; Przedział czasu od zakończenia pierwszej terapii za pomocą związków platyny do wystąpienia progresji.
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PKB	Produkt krajowy brutto
PLD	ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i> ; Pegylowana liposomalna doksorubicyna
PPSC	ang. <i>primary peritoneal serous carcinoma</i> ; Pierwotny surowiczy rak otrzewnej
PR	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	ang. <i>quality of life</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Jakość życia
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>stable disease</i> ; Stabilna choroba
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SSHOC	ang. <i>site specific hereditary ovarian cancer</i> ; Dziedziczny rak jajnika
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
STIC	ang. <i>serous tubal intraepithelial carcinoma</i> ; Komórki śródbłonkowego raka surowiczego jajowodu
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TTP	ang. <i>time to progression</i> ; Czas do wystąpienia progresji choroby
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

STRESZCZENIE

Cel analizy

Prezentacja problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w formie tabletek powlekanych, w:

- **w dotąd nierefundowanym wskazaniu**, tj. jako terapia podtrzymująca chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny oraz
- **w obecnie refundowanym wskazaniu** określonym w programie lekowym B.80 - jako nowa postać farmaceutyczna obok obecnie refundowanej postaci leku tj. kapsułek.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) w analizowanym wskazaniu, w ramach uzgodnionego Programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [1].

Podsumowanie schematu PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią:

- dorosłe chore z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny;
- dorosłe chore z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ostatnim schemacie chemioterapii opartym na pochodnych platyny;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [2];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), którą stanowi:

- w populacji chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny – brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo);
- w populacji chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ostatnim schemacie chemioterapii opartym na pochodnych platyny – stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Lynparza®);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

Podsumowanie dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Rak (ang. *epithelial cancer*) jajnika, rak jajowodu oraz pierwotny rak otrzewnej są nowotworami złośliwymi, wywodzącymi się z komórek nabłonkowych. Nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się tych komórek prowadzi do powstania guza nowotworowego, którego dalszy rozwój może zagrażać innym tkankom i doprowadzać do przerzutów [3], [4], [6], [8], [9]. **Rak jajnika stanowi w przybliżeniu około 90% przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych tego narządu** [5]. Spośród raków jajnika dominujący typ histologiczny stanowią raki surowicze; **w przypadku których obecnie upowszechnił się podział na 2 typy: *high grade* (rak o niskim stopniu zróżnicowania) i *low grade* (rak dobrze zróżnicowany)** [14], [16], [17], [141], [143], [151]. Podobne pochodzenie, podobieństwo histologiczne, cechy molekularne, objawy kliniczne i przebieg raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wskazują, że mogą one stanowić warianty tego samego nowotworu, stąd wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w tych schorzeniach są takie same.

Postać rodzinna lub dziedziczna stanowią łącznie blisko 15–24% przypadków raka jajnika [7]. W tej grupie nawet 90% guzów jest związanych z mutacją genów *BRCA1/BRCA2* (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*), które występują jedynie w nowotworach pochodzenia nabłonkowego (rakach) [23]. *BRCA1* i *BRCA2* należą do genów supresorowych nowotworów, odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej, a ich mutacje zwiększają ryzyko wystąpienia przede wszystkim raka piersi i/lub jajnika. Komórki z mutacjami w tych genach nie mogą prawidłowo przeprowadzać naprawy DNA, stąd wykorzystują alternatywne szlaki naprawy, obciążone większym ryzykiem błędów, czego konsekwencją może być zwiększenie liczby innych mutacji, rearanżacji chromosomowych i ostatecznie apoptoza komórki. Szacuje się, że u kobiet z mutacjami genu *BRCA1* skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika w ciągu życia wynosi 39-54%, a u osób z mutacjami *BRCA2* 11-23% [23], [36], [25], [26].

We wczesnych stadiach zaawansowania raka jajnika rzadko można zaobserwować uchwytnie objawy kliniczne, a choroba rozwija się praktycznie bezobjawowo, stąd też większość chorych (60–70%) zgłasza się do ginekologa w czasie gdy nowotwór znajduje się już w stadium zaawansowanym (III i IV według Międzynarodowej Federacji Lekarzy Położników i Ginekologów; FIGO) [7], [12], [28]. U pacjentek z rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym najczęściej pojawiają się uporczywe, trwające ponad 2 tygodnie bóle brzucha, powiększenie obwodu brzucha, zmiany charakteru wypróżniania się i oddawaniu moczu [28]. Do innych typowych objawów można zaliczyć: dolegliwości związane ze współwystępowaniem wodobrzusza, naciekaniem jelit (np. wzdęcia brzucha i zaparcia, nudności, niechęć do jedzenia, uczucie pełności w jamie brzusznej), uczucie zmęczenia i spadek masy ciała [11], [12].

Zgodnie z polskimi i zagranicznymi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej stosuje się leczenie chirurgiczne, a następnie chemioterapię; ewentualnie chemioterapię neoadjuwantową. **W ramach chemioterapii I linii, wszystkie zidentyfikowane opracowania zalecają przede wszystkim stosowanie 6 cykli terapii dwulekowej, opartej na pochodnej platyny oraz taksanie: PTGO 2017 [18] i [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84], CCO 2017 [87].** U pacjentek w stopniu IV, stopniu III z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm w czasie zabiegu cytoredukcji oraz chorych nieoperacyjnych zaleca się stosowanie schematu trójlekowego: standardowej chemioterapii (pochodna platyny+taksan) wraz z bewacyzumabem, a następnie leczenie konsolidujące bewacyzumabem w monoterapii: PTGO 2017 [18] i [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], NCCN 2019 [84], NCI 2018 [85]. Najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN 2019 [84], NCI 2018 [85] i brytyjskie NICE 2019 [82] **rekomendują zastosowanie olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego, raka jajnika, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* oraz z całkowitą lub częściową odpowiedzią na pierwszoliniową chemioterapię opartą na pochodnych platyny.**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



U blisko 70%-80% chorych występuje nawrót choroby, który powinno traktować się jako proces (stan) przewlekły. **Zaawansowany, nawrotowy rak jajnika jest w zasadzie niemożliwy do pełnego wyleczenia. Wraz z kolejnymi wznawami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają możliwości osiągnięcia zadowalającej na nie odpowiedzi. Należy podkreślić, że również mediana czasu do ponownej progresji ulega skróceniu pomiędzy kolejnymi liniami leczenia z około 18 miesięcy po pierwszej linii leczenia do:**

- **10,2 miesiąca po pierwszym nawrocie,**
- **6,4 miesiąca po drugim nawrocie,**
- **5,6 miesiąca po trzecim nawrocie,**
- **4,4 miesiąca po czwartym nawrocie,**
- **4,1 miesiąca po piątym nawrocie [48], [155].**

W związku z tym za niezaspokojoną potrzebę medyczną należy uznać dostęp to terapii podtrzymującej olaparybem już po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii, kiedy część chorych ma jeszcze szansę na wyleczenie (4-letni OS u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika leczonych olaparybem 53% vs 11% w grupie otrzymującej placebo) [101].

Celem leczenia nawrotowego, zaawansowanego raka jajnika jest utrzymanie i przedłużenie odpowiedzi indukowanej chemioterapią, dalszego opóźnienia postępu choroby, utrzymanie dobrej jakości życia i opóźnienie potrzeby rozpoczęcia kolejnej terapii cytotoksycznej [18]. Chemioterapia II i kolejnych linii, stosowana w przypadku wystąpienia nawrotów choroby uzależniona jest od wrażliwości nowotworu na stosowane w ramach pierwszej linii leczenia pochodne platyny; w przypadku pacjentek z nowotworem platynowrażliwym zalecane jest ponowne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, natomiast u chorych z nowotworem platynoopornym – terapii zawierających leki o innym mechanizmie działania: PTGO 2017 [18] i [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84]. **Wszystkie najnowsze rekomendacje wskazują na zasadność terapii olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z nawrotowym, niskodojrzałym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* (germinalną lub somatyczną) po wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej):** PTGO 2017 [18],[78], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], NICE 2019 [82], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84], CCO 2017 [87]. Spośród innych leków mających zastosowanie w terapii konsolidującej wymieniane są ponadto: bewacyzumab (PTOK 2013 [27], BGCS 2017 [81], NCCN 2019 [84], NCI 2018 [85], CCO 2017 [87]) a ramach leczenia podtrzymującego rukaparyb (NCI 2018 [85], ESMO 2019 [89]), niraparyb (NICE 2019 [82], NCI 2018 [85], CCO 2017 [87], ESMO 2019 [89]) czy cediranib (CCO 2017 [87]).

Globalnie rak jajnika znajduje się na siódmym miejscu spośród najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych oraz na ósmym miejscu pod względem przyczyny zgonów z powodu choroby nowotworowej wśród kobiet [58]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), wśród nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiet, rak jajnika stanowił drugą przyczynę zachorowań (po raku trzonu macicy) oraz czwartą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce w 2012 roku [7], [64]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika w 2017 roku wyniósł 10,94 na 100 000 kobiet, natomiast wskaźnik zgonów 6,31 na 100 000 [64].

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym. Według danych z KRN, wśród kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory złośliwe jajnika w latach 2000–2002, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 42% w skali kraju [7]. Do czynników dodatkowo pogarszających rokowanie należy między innymi wyższy stopień zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (5-letnie OS dla III stopnia zaawansowania ok. 40%; dla IV stopnia ok. 20%) [133], niski stopień zróżnicowania guza (5-letnie OS 28,5% dla niskiego stopnia zróżnicowania G3; 57,2% dla guzów wysokozróżnicowanych G1) [14], [16], [17], wystąpienie nawrotów choroby (mediana czasu wolnego od progresji choroby zmniejsza się pomiędzy kolejnymi liniami terapii)

[48]. **Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych już od I linii leczenia.**

Szczególną grupę chorych z rakiem jajnika stanowią pacjentki z mutacjami w genie *BRCA1* lub *2*, u których rokowanie jest lepsze niż w przypadku osób bez mutacji w tym genie, ze względu na większą wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny. Znajomość mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju raka jajnika w tej wąskiej populacji stwarza jednakże możliwość poszukiwania i wdrażania ukierunkowanych terapii, np. inhibitorami PARP, które dodatkowo pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne.

Pomimo, że rak jajnika należy do chorób relatywnie rzadkich, generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne. Koszty pośrednie związane z rakiem jajnika są kilkukrotnie wyższe od kosztów bezpośrednich, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych [7], [73].

Diagnoza raka jajnika stanowi duże obciążenie psychiczne zarówno dla pacjentki jak i jej najbliższego otoczenia. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Wielokrotne nawroty choroby dodatkowo potęgują stres, niepewność oraz wywołują lęk przed śmiercią. Uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na terapię powoduje nie tylko poprawę jakości życia związanej z objawami choroby po jej zakończeniu, ale także daje poczucie kontroli nad sytuacją oraz nadzieję na poprawę stanu zdrowia [18], [49], [50], [51], [52], [53], [44], [55]. Niezwykle ważne jest więc wdrożenie odpowiedniego leczenia już od momentu diagnozy choroby, jak również poszukiwanie terapii o lepszej skuteczności i tolerancji w stosunku do obecnie stosowanych. Osiągnięcie długoterminowej remisji choroby przy utrzymaniu dobrej jakości życia jest kluczową, niezaspokojoną potrzebą w populacji pacjentek z zaawansowaną chorobą.

Opis wnioskowanej technologii

Olaparyb, należący do silnych inhibitorów ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP), jest pierwszym spersonalizowanym lekiem zarejestrowanym w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, wskazanym dla określonej, genetycznie zdefiniowanej grupy kobiet, z mutacją w genie *BRCA 1* lub *2*, którą można zidentyfikować za pomocą dostępnych testów [2]. Olaparyb powoduje preferencyjne indukowanie śmierci komórek nowotworowych, jedynie w komórkach z zaburzeniami szlaków naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej, w tym z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności zwykle związanej z konwencjonalną chemioterapią [2], [99].

Produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb), w postaci tabletek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w czerwcu 2019 roku i jest pierwszym lekiem przeciwnowotworowym, z grupy inhibitorów enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) zarejestrowanym do stosowania w m.in. w:

raku jajnika

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

raku piersi:

- 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. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej [2].

Mechanizm działania leku jest oparty o zjawisko sprzężonej letalności i wykorzystuje fakt, że w komórkach nowotworowych w odróżnieniu od zdrowych doszło do inaktywacji genu *BRCA1* lub *BRCA2*, co skutkuje deficytem procesów naprawy DNA przez rekombinację homologiczną. Niedobór procesów naprawy DNA przez rekombinację homologiczną jest letalny jedynie w przypadku pojawienia się pęknięć w podwójnej nici DNA, które wobec aktywności enzymów PARP nie są zbyt częste. Olaparyb poprzez zablokowanie działania enzymów PARP blokuje naprawę pęknięć w pojedynczej nici DNA, co prowadzi do nagromadzenia pęknięć w podwójnej nici DNA. Pęknięcia w podwójnej nici DNA w komórkach zdrowych (z aktywnymi genami *BRCA*) są z powodzeniem naprawiane na drodze rekombinacji homologicznej, zaś w komórkach nowotworowych z inaktywowanym genem *BRCA1* lub *BRCA2*, mechanizm naprawy na drodze rekombinacji homologicznej nie działa i dochodzi do nagromadzenia mutacji, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki nowotworowej [98], [99].

Alternatywna do obecnie refundowanych kapsułek forma farmaceutyczna olaparybu, czyli wytłaczane tabletki powlekane, charakteryzuje się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi [104], co pozwala zmniejszyć liczbę tabletek przyjmowanych przez pacjentki w ciągu doby. Rekomendowana dawka olaparybu w postaci tabletek powlekanych wynosi 300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co przekłada się na 4 tabletki dziennie, a więc czterokrotnie mniej niż w przypadku liczby kapsułek twardych (16 kapsułek dziennie). Należy zaznaczyć, że z uwagi na różną biodostępność kapsułek i tabletek powlekanych, należy ściśle przestrzegać instrukcji ich dawkowania, zgodnie z danymi zawartymi z ChPL [100].

Zasadność finansowania olaparybu we wnioskowanych wskazaniach, w tym w dotąd nierefundowanym ze środków publicznych wskazaniu tj. u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapie pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny:

1. **Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej w randomizowanym badaniu klinicznym SOLO1** wykazała, że stosowanie olaparybu w postaci tabletek w dawce 300 mg/2x dobę względem placebo w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiązało się z istotnym/istotną klinicznie i statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 36,1 miesiąca, **czyli o ponad 3 lata**,
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% [HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,001, NNT=4],
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 72% [HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39; p<0,001],
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 36,7 miesiąca,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 70% [HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; p<0,001],
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% [HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; p<0,001; NNT=7],
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% [HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; p<0,001, NNT=6] [101].

W chwili przeprowadzania analizy dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe (wystąpiło jedynie 21% zdarzeń) – 70,4% pacjentów w ramieniu olaparybu i 69,5% pacjentów otrzymujących placebo ciągle żyło i pozostawało w obserwacji w badaniu, co oznacza, że w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS (HR wyniósł 0,95 [95% CI 0,60; 1,53], p=0,9).

Należy podkreślić, że leczenie olaparybem w postaci tabletek nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jajnika jest ograniczone, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, do 24 mies. (w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie), co przekładać się będzie na możliwość kontroli długości trwania i ograniczenia kosztów tej terapii, co jest niezwykle istotne z perspektywy budżetu płatnika publicznego.

Ponadto leczenie olaparybem chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, wpisuje się w koncepcję leczenia radykalnego, które znacząco przedłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z obecnym standardem postępowania oraz ma potencjał postępowania prowadzącego do wyleczenia.

2. **Badanie o akronimie SOLO2 [102], [134]** zaprojektowano, aby prospektywnie potwierdzić wyniki pierwotnego badania II fazy o akronimie Study19 [103], [135], [136], w którym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika wykazano istotne korzyści klinicznie w wyniku leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu podawanego w dawce 400 mg/2xdobę, w postaci kapsułek.

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej w randomizowanym badaniu klinicznym SOLO2 wykazała, że stosowanie olaparybu w postaci tabletek w dawce 300 mg/2x dobę względem placebo w leczeniu podtrzymującym po \geq II linii chemioterapii u pacjentek z nawrotowym, zaawansowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 13,6 miesiąca (w ocenie badaczy),
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% [HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; NNT=4],
- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 24,7 miesiąca (w niezależnej ocenie centralnej),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 20,8 miesiąca,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 72% [HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38; $p < 0,0001$; NNT=4],
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72; $p < 0,0002$; NNT=8),
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% [HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; $p < 0,0001$; NNT=4],
- wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesiąca,
- redukcją ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu o 69% [HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42; $p < 0,0001$] [102].

Wysoka skuteczność olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją BRCA1/2 zaobserwowana w badaniu SOLO2 [102], [134] potwierdziła wyniki pierwotnego badania Study19 [103], [135], [136], na podstawie którego olaparyb w postaci kapsułek twardych został objęty refundacją w Polsce [137]. Zarówno w badaniu SOLO2 jak i Study19 odnotowano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie zarówno czasu do progresji choroby jak i czasu do rozpoczęcia pierwszej czy drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Porównując wyniki badań SOLO2 oraz Study19 uzasadnione jest konserwatywne założenie co najmniej takiego samego efektu terapeutycznego po zastosowaniu olaparybu w formie tabletek jak i kapsułek. Również brytyjska agencja NICE uznała na podstawie dostępnych dowodów, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek i tabletek powlekanych jest taka sama [124].

Zastosowanie olaparybu w nowej formie farmaceutycznej u chorych z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej) – tabletek powlekanych, możliwych do przyjmowania niezależnie od posiłków, w porównaniu z kapsułkami twardymi, zmniejsza 4-krotnie liczbę przyjmowanych tabletek, co jest dogodniejsze dla pacjentek i zwiększa stosowanie się do zaleceń wynikających z dawkowania.

Uwzględniając co najmniej taki sam efekt terapeutyczny po zastosowaniu olaparybu w formie tabletek jak i kapsułek w leczeniu pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, objęcie refundacją

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



analizowanej interwencji również w postaci tabletek powlekanych nie zwiększy wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w ramach leczenia podtrzymującego po ≥II liniach leczenia.

3. Bezpieczeństwo i jakość życia

Zarówno w badaniu SOLO1 jak i SOLO2 wykazano, że korzyści w zakresie skuteczności olaparybu są możliwe do osiągnięcia przy utrzymaniu dobrej jakości życia warunkowanej stanem zdrowia. Pomimo dłuższej ekspozycji pacjentek na olaparyb niż w przypadku podawania placebo odnotowano brak istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie jakości życia [101], [102], [134]. Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i nie prowadziła do wycofania chorych z badania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2. stopnia w trakcie terapii olaparybem należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty oraz biegunka, które odnotowywano najczęściej w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii, a następnie ulegały samoograniczeniu. Zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia były w większości opanowywane dzięki tymczasowemu przerwaniu lub zmniejszeniu dawkowania. Bezpieczeństwo i dobra tolerancja olaparybu obserwowana w badaniu SOLO1 [101] i SOLO2 [102] była zgodna z wcześniejszymi badaniami dotyczącymi monoterapii olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego (badaniem Study19 [103], [135], [136]).

4. Wybór komparatora i rekomendacje finansowania

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej (PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84]), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, za odpowiednie komparatory w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny wybrano **brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo)**.

Z kolei w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny – **stosowanie olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w postaci kapsułek twardych**.

W grudniu 2019 roku olaparyb w formie tabletek powlekanych uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości [152] i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [153], dotyczącą zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania.

Stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu w postaci tabletek w terapii podtrzymującej nawrotowego, jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami *BRCA1* lub 2 jest rekomendowane przez australijską agencję PBAC (z ograniczeniem do nowotworu surowiczego) [116], brytyjską NICE [124] oraz francuską HAS [130] (bez ograniczenia do typu histologicznego).

Z kolei brytyjska agencja NICE [123] pozytywnie zaopiniowała refundację olaparybu w terapii podtrzymującej zaawansowanego, niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny. **Ekspertki kliniczne NICE określiły efekty kliniczne leczenia olaparybem jako imponującą poprawę czasu wolnego od progresji, ekstremalnie obiecujące i bezprecedensowe w leczeniu raka jajnika, oraz podkreśliły, że zastosowanie olaparybu na wcześniejszych etapach leczenia pozwala na osiągnięcie największych korzyści klinicznych i może wiązać się z potencjalnym wyleczeniem choroby** [123]. Pozytywne rekomendacje finansowe dotyczące zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w raku nowo zdiagnozowanym wydały również kanadyjska agencja CADTH [120], szkocka SMC [127] oraz francuska HAS [154], które

podkreśliły istotne statystycznie i klinicznie korzyści ze stosowania olaparybu, przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa i wygodnej formie podania.

Podsumowanie

Udostępnienie terapii olaparybem jako pierwszej linii leczenia podtrzymującego pacjentek chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z mutacją BRCA1/2:

- wiąże się z przełomowym i bezprecedensowym wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie czas przeżycia bez progresji (HR=0,30, $p<0,001$); korzyść w zakresie PFS względem placebo szacowana jest na 36,1 miesiący, czyli ponad 3 lata;
- wiąże się z utrzymaniem efektu terapii po zakończeniu leczenia po dwóch latach - u 53% kobiet leczonych olparybem nie nastąpiła progresja w ciągu czterech lat w porównaniu z zaledwie 11% w grupie placebo, co wskazuje na wysoką szansę na uzyskanie trwałej remisji [wyleczenia] choroby a korzyści z leczenia olaparybem utrzymują się nawet po zakończeniu leczenia;
- wskazuje na potencjał do wydłużenia OS – pomimo niedojrzałości danych z zakresu OS, istotne wydłużenie czasu do kolejnej progresji choroby lub drugiej kolejnej progresji sugeruje, że wyniki w zakresie OS mogą osiągnąć poziom istotności statystycznej w końcowej analizie danych;
- cechuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii olaparybem w postaci tabletek jest zgodna z wynikami badań dla olaparybu stosowanego w postaci kapsułek twardych; niewielka liczba pacjentek została wycofana z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby nie wiąże się z pogorszeniem jakości życia warunkowanej stanem zdrowia.

Biorąc pod uwagę niezwykle korzystne wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz fakt, że korzyść kliniczna w zakresie PFS w badaniu SOLO1 wynosi 36,1 miesiąca w porównaniu z 13,6 miesiąca w badaniu SOLO2, niezwykle ważne jest, aby lek ten zastosować już w ramach I linii leczenia umożliwiając osiągnięcie najlepszego efektu terapeutycznego u pacjentek z analizowanej populacji a w niektórych przypadkach nawet wyleczenia, co może zmniejszyć liczbę chorych wymagających leczenia z powodu nawrotu nowotworu. Bezprecedensowe i spektakularne wyniki z zakresu skuteczności klinicznej olaparybu zostały podkreślone przez ekspertów klinicznych w raporcie sporządzonym przez brytyjską agencję NICE [142].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do olaparybu (produkt leczniczy Lynparza[®], tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, które uzyskały odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza[®] (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym:

- dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny – **dotąd nier refundowane ze środków publicznych wskazanie**;
- dorosłych chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ostatnim schemacie chemioterapii opartym na pochodnych platyny – **jako nowa postać farmaceutyczna w obecnie refundowanym ze środków publicznych wskazaniu**;

w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [1].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania olaparybu w monoterapii, w analizowanych wskazaniach, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza[®] (tabletki powlekane).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),

- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Lynparza[®], olaparyb w formie tabletek powlekanych) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących olaparybu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Aktualnie, produkt leczniczy Lynparza[®] (olaparyb), jedynie pod postacią farmaceutyczną kapsułek twardej, jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z nawrotowym, płatynowrażliwym, surowicznym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny. W grudniu 2019 roku olaparyb w formie tabletek powlekanych uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości [152] i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [153], dotyczącą zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania¹.

Niniejsza analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Lynparza[®] (olaparyb) pod postacią farmaceutyczną tabletek powlekanych:

- **w dotąd nier refundowanym wskazaniu**, tj. jako terapia podtrzymująca chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high*

¹ Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x). Doprecyzowano także informacje dot. rozpoznania: mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu *BRCA1*, liczne łagodne polimorfizmy w genie *BRAC2*, zaawansowanie III/IV wg FIGO.

grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny

oraz

- **w obecnie refundowanym wskazaniu** określonym w programie lekowym B.80 - jako nowa postać farmaceutyczna obok obecnie refundowanej postaci leku (tj. kapsułek), w leczeniu podtrzymującym chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ostatnim schemacie chemioterapii opartym na pochodnych platyny (tj. wcześniejsze leczenie przynajmniej dwoma liniami chemioterapii z udziałem pochodnych platyny).

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, olaparyb w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

raku jajnika:

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

raku piersi:

- 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. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej [2].

W porównaniu z przytoczonymi powyżej zarejestrowanymi wskazaniem, populacja docelowa (populacja pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zapisem uzgodnionego Programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [2]:

- będzie dotyczyła tylko pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej,
- w przypadku chorych z nowotworem nawrotowym – będzie zawężona do osób z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Określenie „zaawansowany” i „nowo zdiagnozowany” odnosi się zarówno do raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, natomiast określenie „*high grade*” ma zastosowanie jedynie do raka jajnika. U pacjentów należy potwierdzić występowanie mutacji patogennych (o udowodnionym wpływie na zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór) lub prawdopodobnie patogennych, w genach *BRCA1* lub *BRCA2*.

Szczegółowe omówienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z leczenia olaparybem (Lynparza[®], tabletki powlekane) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę nowego Programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia olaparybem w ramach uzgodnionego Programu Lekowego NFZ [1].

Kryteria włączenia
<p>2.1. Kryteria kwalifikacji chorych na <u>nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg. FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub w <i>BRCA2</i> (dziedzicznej lub somatycznej); 3) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny; 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$; c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$; d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$; 7) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta); b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby); c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; 8) wykluczenie ciąży. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.</p> <p>2.2. Kryteria kwalifikacji chorych na <u>nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub w <i>BRCA2</i> (dziedzicznej lub somatycznej); 3) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); 4) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- 5) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;
- 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
- 7) wiek powyżej 18 roku życia;
- 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;
 - b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$;
 - c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$;
 - d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$;
- 9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);
 - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);
 - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- 10) wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.

Określenie czasu leczenia w programie

3.2.1. Nowo zdiagnozowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej:

- a) w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST) – 24 miesiące;
- b) w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg RECIST) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat;
- c) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST;
- d) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

3.2.2. Nawrotowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej:

- a) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST;
- b) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Kryteria uniemożliwiającej udział w programie

4.2. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*

Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego).

Kryteria wyłączenia z programu

5.2. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST);
- 3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;
- 4) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Schemat dawkowania leku w programie

Olaparyb – maksymalna całkowita dawka dobową 800 mg.

Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; klasyfikacja ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) – Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów; NCI CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) – kryteria toksyczności terapii opracowane przez *National Cancer Institute*; PARP (ang. *Poly (ADP-ribose) polymerase*) – polimeraza poli-ADP-rybozy; RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak jajnika

Rak jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z komórek nabłonkowych, charakteryzującym się obecnością patologicznych komórek w jednym lub obu jajnikach. Nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się tych komórek prowadzi do powstania guza nowotworowego, którego dalszy rozwój może zagrażać innym tkankom i doprowadzać do przerzutów [3], [4], [6]. Rak jajnika stanowi w przybliżeniu około 90% przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych tego narządu i stanowi bardzo heterogenną grupę guzów, obejmujących raki surowicze, śluzowe, endometrialne czy jasnokomórkowe [5].

Z uwagi na to, że raki jajnika dominują wśród nowotworów złośliwych tego narządu, w niniejszym APD przyjęto, że „nowotwór złośliwy jajnika” ogólnie odnosi się do „raka jajnika”, zgodnie z szeroko stosowaną terminologią anglojęzyczną (ang. *ovarian cancer*) [7].

Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem, diagnozowanym najczęściej w 4-6 dekadzie życia. Może być rozpoznany, w przypadku lokalizacji guza w jajowodzie lub strzępkach jajowodu, przy braku obecności raka w macicy czy jajnikach [8].

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (ang. *primary peritoneal serous carcinoma*, PPSC) należy do rzadko rozpoznawanych nowotworów. Pod względem histopatologicznym jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika [9].

Podobne pochodzenie, podobieństwo histologiczne, cechy molekularne, objawy kliniczne i przebieg raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wskazują, że mogą one stanowić warianty tego samego nowotworu, stąd wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w tych schorzeniach są takie same.

2.2. KLASYFIKACJA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe jajnika pod kodem ICD-10 C.56, natomiast raka jajowodu i raka otrzewnej odpowiednio pod kodami C.57 oraz C.48 [10]. Szczegółowa klasyfikacja ICD-10 omawianych jednostek chorobowych została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 2. Klasyfikacja raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [10].

Kod ICD-10	Opis
C.56	Nowotwór złośliwy jajnika
C.57	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych
C.57.0	Trąbka Fallopia
C.57.1	Więzadło szerokie macicy
C.57.2	Więzadło obłe macicy
C.57.3	Przymacica
C.57.4	Przydatki macicy, nieokreślone
C.57.7	Inne, określone żeńskie narządy płciowe
C.57.8	Zmiana przekraczająca granice żeńskich narządów płciowych
C.57.9	Żeńskie narządy płciowe, nieokreślone
C.48	Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
C.48.0	Przestrzeń zaotrzewnowa
C.48.1	Określona część otrzewnej (krezka, krezka okrężnicy, sieć większa, otrzewna ścienna, trzewna)
C.48.2	Otrzewna, nieokreślona
C.48.8	Zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

Nowotwory jajnika stanowią heterogenną grupę. Sklasyfikowano ponad 30 różnych rodzajów guzów jajnika, które są skategoryzowane ze względu na rodzaj komórek, z których powstają. Część z nich jest łagodna i nie prowadzi do przerzutów poza tkankę jajników. Złośliwe guzy mają zdolność przerzutowania, dodatkowo niektóre z nich są bardzo rzadkie i wymagają specjalistycznego leczenia [3], [4]. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (90%), wśród których wyróżnia się guzy łagodne, o granicznej złośliwości (*borderline*) oraz złośliwe, czyli raki. Do nowotworów nienabłonkowych (10%) zalicza się guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy sznurów płciowych i zrębu jajnika oraz różne guzy nieswoiste dla jajnika (np. przerzuty z innych narządów) [7]. Podział histologiczny nowotworów złośliwych jajnika według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) z 2003 roku przedstawiono w poniższej tabeli [11], [12], [13].

Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna nowotworów złośliwych jajnika według WHO [11], [12], [13].

Grupa	Lp.	Typ histologiczny
1. Nowotwory nabłonkowe (raki)	1.1	Surowicze
	1.2	Śluzowe
	1.3	Endometrialne
	1.4	Jasnokomórkowe
	1.5	Z komórek nabłonka przejściowego (guz Brennera)
	1.6	Płaskonabłonkowe
	1.7	Mieszane
	1.8	Niezmierznicowane
	1.9	Niesklasyfikowane
2. Gonadalne ze sznurów płciowych i zrębu jajnika	2.1	Ziarniszcak
	2.2	Otoczkowiak
	2.3	Jądrzak
	2.4	Gynandroblastoma
	2.5	Niesklasyfikowane
3. Z komórek lipidowych		
4. Z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy zarodkowe	4.1	Rozrodczak
	4.2	Nowotwór z pęcherzyka żółtkowego
	4.3	Rak zarodkowy
	4.4	Nabłoniak kosmówkowy
	4.5	Potworniak
	4.6	Polyembrioma

Spśród nowotworów nabłonkowych (raków) najczęstszy jest rak surowiczy, który stanowi ok. 70% przypadków raka jajnika, następnie endometrialny (9-11%), jasnokomórkowy (12-13%), mieszany (6%) i śluzowy (3%) [14].

Postępy w genetyce molekularnej w ostatnich latach doprowadziły do klasyfikacji dwóch różnych typów nabłonkowych nowotworów jajnika (raków jajnika):

- nowotwory typu I obejmują dobrze zróżnicowane surowicze, endometrialne, śluzowe i jasnokomórkowe raki - guzy typu I są łagodne, stabilne genetycznie, zazwyczaj rozpoznawane na wczesnym etapie rozwoju i ograniczone do jajnika; charakteryzują się wolniejszym wzrostem, mniejszą tendencją do nawrotów, co przekłada się na korzystniejsze rokowanie;
- nowotwory typu II obejmują nisko zróżnicowane raki surowicze (ang. *high grade-serous ovarian carcinoma*; HGSOC) i niezróżnicowane raki – stanowią około 70% wszystkich nowotworów złośliwych jajnika; **obejmują nowotwory z mutacjami genu BRCA (mutacji BRCA nie obserwuje się w nowotworach typu I)**, niestabilnymi mutacjami TP53; częściej diagnozowane są w zaawansowanym stadium z przerzutami; charakteryzują się szybkim wzrostem i tendencją do nawrotów stąd rokowanie jest dużo gorsze niż w przypadku guzów typu I [16], [17].

Podział histologiczny i stopień zróżnicowania

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne i kliniczne w raku jajnika odgrywa stopień zróżnicowania histologicznego (ang. *grading*) [14], [141], [143], [151]. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika [12], który określany jest w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych [151]. Zazwyczaj stosuje się trójstopniową klasyfikację, w której stopień G1 oznacza nowotwór o potencjalnie najmniejszej złośliwości (dobrze zróżnicowany), a stopień G3 to rak o największej złośliwości (źle zróżnicowany). Dodatkowo wprowadza się stopień G4 i Gx, gdy nie ma możliwości oznaczenia stopnia złośliwości guza lub jest on niezróżnicowany [15], [151].

W przypadku surowiczego raka jajnika obecnie upowszechnił się podział na 2 typy: *high grade* (rak o niskim stopniu zróżnicowania) i *low grade* (rak dobrze zróżnicowany), a rosnąca ilość danych przemawia za zasadnością uznania dwóch wymienionych typów za odrębne jednostki chorobowe [151].

Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika [12].

Lp.	Stopień	Charakterystyka
1	Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do określenia
2	G1	Nowotwory o wysokim stopniu zróżnicowania (komórki niezróżnicowane nie przekraczają 5% wszystkich komórek), są to guzy dobrze rokujące
3	G2	Nowotwory zawierające do 50% komórek niezróżnicowanych
4	G3	Nowotwory, w których utkanie niezróżnicowane przekracza 50%
5	G4	Nowotwory niezróżnicowane

Raki HGSOc charakteryzujące się wysoką agresywnością, stanowią niemal 90% raków surowicznych, a jedyne 10% stanowią raki dobrze zróżnicowane (ang. *low-grade serous ovarian carcinoma*; LGSOC), o lepszym rokowaniu [14].

2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU ORAZ PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWEJ

Istnieje sporo kontrowersji dotyczących etiologii raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Ostatnie lata przyniosły radykalną zmianę w rozumieniu etiologii raków jajnika, burząc klasyczną teorię o ich jednolitym pochodzeniu z nabłonka pokrywającego jajnik. Duże różnice molekularne między rakami jajnika różnych typów histologicznych mogą wynikać z odmiennego pochodzenia tkankowego i różnych torów kancerogenezy [14].

W oparciu o wyniki najnowszych badań dotyczących profilu genetycznego oraz porównania surowiczego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, zaproponowano, że jajowód stanowi źródło większości niskozróżnicowanych surowicznych raków w obrębie miednicy.

Istnieją dwie hipotezy dotyczące mechanizmów powstania tych nowotworów [14], [19], [20].

W pierwszym mechanizmie postuluje się, że złuszczające się komórki nabłonkowe strzępków jajowodu mogą implantować się w miejscu przerwania ciągłości nabłonka jajnika w czasie owulacji. Następnie w wyniku włączenia do korowych torbieli inkluzyjnych (ang. *cortical inclusion cyst*; CIC), komórki te mogą pod wpływem lokalnego mikrośrodowiska (w tym np. zwiększonego stężenia hormonów, cytokin), ulec zezłośliwieniu. Za takim mechanizmem przemawia bliskość anatomiczna strzępków jajowodu i powierzchni jajnika jak również łatwość złuszczenia się komórek nabłonkowych jajowodu.

Drugi postulowany mechanizm powstawania raka jajnika, uchodzący za powszechniejszy, związany jest z implantacją w jajniku już transformowanych nowotworowo komórek śródbłonkowego raka surowiczego jajowodu (ang. *serous tubal intraepithelial carcinoma*; STIC), pochodzących z nabłonka w strzępkach jajowodu. Za jajowodowym pochodzeniem raka surowiczego przemawia obserwacja, że u kobiet z dziedziczną predyspozycją do raka jajnika, u których profilaktycznie usuwa się jajniki i jajowody często wykrywany jest nowotwór *in situ* oraz wczesne zmiany inwazyjne w jajowodach. Podobne zmiany wykrywane są również u pacjentek ze sporadycznym rakiem jajnika. Ponadto, zarówno w surowicznym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jak i komórkach STIC, wykrywane są podobne zmiany molekularne, takie jak mutacje genu *TP53* czy *BRCA1/2* [14].

Pierwotne surowicze raki otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania występują rzadko i rozpoznaje się na powierzchni jamy otrzewnej i jamy brzusznej przy minimalnym zajęciu jajników. Uważa się, że powstają ze zmian w przebiegu endometriozy lub endosalpingiozy. Ponad 50% pierwotnych surowicznych raków otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania jest związanych z STIC, a zatem wydaje się, że mają one takie same pochodzenie z jajowodów jak niskozróżnicowany surowiczny rak jajnika [21], [22].

Najnowsze dane wskazują, że **nie tylko raki surowicze, ale i endometrialne wywodzą się ze strzępków jajowodów, co sugeruje pobobną biologię i pochodzenie raków o niskim stopniu zróżnicowania** [139].

Czynniki ryzyka rozwoju raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej

Postać rodzinna i dziedziczna

Postać rodzinna lub dziedziczna stanowią łącznie blisko 15–24% przypadków raka jajnika. Postać dziedziczna raka jajnika przejawia się tym, że układ zachorowań w rodzinie odpowiada wzorcowi wynikającemu z dziedziczenia autosomalnego dominującego, natomiast w przypadku postaci rodzinnej

obserwuje się większą liczbę wystąpień nowotworów wśród członków rodziny niż oczekiwana, ale bez określonego wzorca dziedziczenia. Pozostałe przypadki raka jajnika, występujące z powodów niezwiązanych z dziedziczeniem określa się mianem nowotworów sporadycznych [7].

Mianem dziedzicznego raka jajnika zwykle określać się 3 zespoły nowotworowe:

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

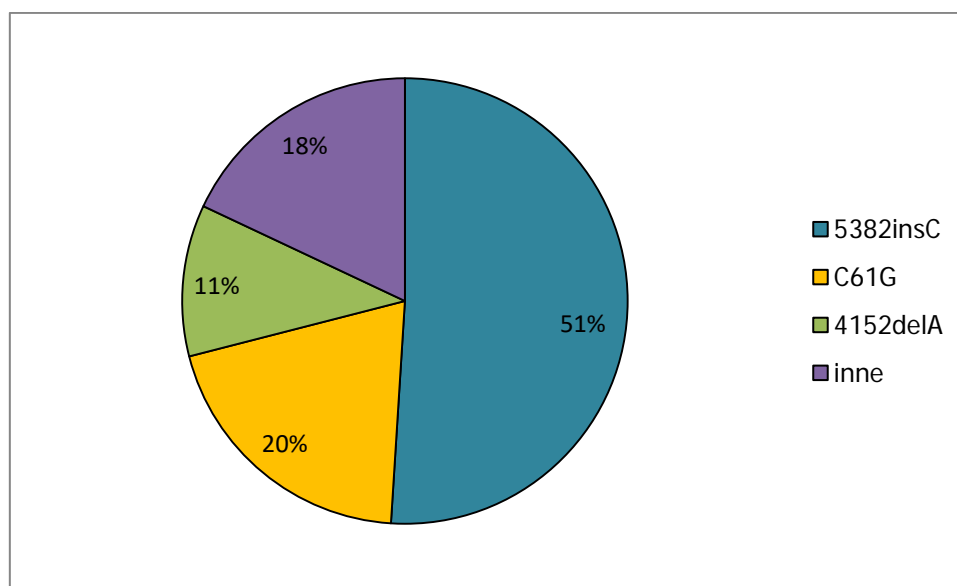
W tej grupie nawet 90% stanowią przypadki związane z mutacją genów *BRCA1/BRCA2*, które są odpowiedzialne za SSHOC i HBOC. Natomiast poniżej 10% stanowią pacjentki z mutacją genów *MSH, MLH, PMS*, odpowiedzialnych za HNPCC [23].

Mutacje w genie *BRCA*

Obecność mutacji w genie *BRCA* zwiększa ryzyko wystąpienia przede wszystkim raka piersi i/lub jajnika [24]. **Mutacji *BRCA* nie stwierdza się w przypadku nowotworów złośliwych pochodzenia nienabłonkowego** (ang. *non-epithelial ovarian cancer*) [140].

BRCA1 i *BRCA2* należą do genów supresorowych nowotworów, odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Komórki z mutacjami z tych genach nie mogą przeprowadzać prawidłowo naprawy DNA, stąd wykorzystują alternatywne szlaki naprawy, obarczone większym ryzykiem błędów, czego konsekwencją może być zwiększenie liczby mutacji i rearanżacji chromosomowych. Ponadto białko kodowane przez gen *BRCA1* może hamować rozwój nowotworów poprzez wpływ na aktywność wrzecion mitotycznych, kontrolę przebiegu cyklu komórkowego czy remodelowanie chromatyny w miejscu pęknięć nici DNA. Zidentyfikowano ponad 1200 mutacji w genie *BRCA1* (najczęściej występujące patogenne [szkodliwe] mutacje w Polsce to 5382insC, C61G, 4152delA [Rysunek 1]) i ponad 1300 w genie *BRCA2* (najczęściej c.6174delT).

Mutacje germinalne (dziedziczne) *BRCA1* i/lub *BRCA2* występujące we wszystkich komórkach ciała, w tym płciowych, mogą być przekazywane potomstwu, natomiast mutacje somatyczne, obecne tylko w niektórych komórkach ciała (np. tkance nowotworowej) nie podlegają dziedziczeniu. Zgodnie z teorią „dwóch uszkodzeń” Knudsona, komórka z germinalną mutacją („pierwsze uszkodzenie”) taką, jak np. mutacja *BRCA1*, funkcjonuje normalnie dopóki aktywny jest drugi, prawidłowy allel. Mutacja somatyczna tego allelu („drugie uszkodzenie”) spowodowana przez czynniki środowiskowe, powoduje całkowitą utratę funkcji genu. Szacuje się, że u kobiet z mutacjami genu *BRCA1* skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika w ciągu życia wynosi 39-54%, zatem jest bardzo wysokie. Nieco niższe, bo 11-23% prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka jajnika występuje w przypadku pacjentek z mutacją *BRCA2*. Komórki z mutacjami genów *BRCA1* i *BRCA2* są wrażliwe na działanie niektórych leków, w tym związków alkilujących - pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny) [23], [24], [25], [26].



Rysunek 1. Najczęściej występujące w Polsce mutacje genu *BRCA1* [23].

Do pozostałych czynników ryzyka wystąpienia raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej należą:

- nieprawidłowe funkcjonowanie czynności hormonalnej jajników, a także leczenie preparatami stymulującymi owulację, nieskuteczne próby zapłodnienia pozaustrojowego (zapłodnienia *in vitro*),
- bezdzietność lub urodzenie 1. dziecka w wieku powyżej 35 lat,
- wiek powyżej 40. roku życia (szczególny wzrost ryzyka zachorowania występuje u kobiet powyżej 50. roku życia),
- otyłość - wskaźnik masy ciała [ang. *Body Mass Index*; BMI] powyżej 30 wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania oraz zgonu z powodu raka jajnika,
- narażenie na kontakt z talkiem zawartym w produktach do higieny intymnej, a także dieta uboga w witaminę A oraz spożywanie dużej ilości tłuszczów (czynniki o niepotwierdzonym wpływie na ryzyko rozwoju raka jajnika),
- uzależnienie od nikotyny jest prawdopodobnie poważnym czynnikiem ryzyka nowotworu jajnika, szczególnie typu śluzowego, którego ryzyko wstąpienia podwaja się u kobiet palących,
- rozpoznanie endometriozy,
- stany po radioterapii narządów miednicy mniejszej,
- hormonalna terapia zastępcza [3], [6], [11], [12], [18].

Do czynników o działaniu ochronnym tj. czynników zmniejszających ryzyko zachorowania na raka jajnika należą:

- wielodzietność - rodność wpływa odwrotnie proporcjonalnie do ryzyka zachorowania; urodzenie 1. dziecka obniża prawdopodobieństwo zachorowania o 70%,

- karmienie piersią - zmniejsza ryzyko raka jajnika, prawdopodobnie poprzez hamowanie procesu owulacji,
- antykoncepcja hormonalna - stosowanie antykoncepcji hormonalnej przez przynajmniej okres 5 lat zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania o około 50%; ochronne działanie rozpoczyna się po 6. miesiącu stosowania i utrzymuje się przez okres kolejnych 10 i więcej lat,
- podwiązanie jajowodów oraz histerektomia - mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka jajnika o około 1/3,
- profilaktyczna adneksktomia - zmniejsza, lecz nie wyklucza w 100% ryzyka wystąpienia nowotworu jajnika [3], [11], [18], [27].

2.4. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKU OTRZEWNEJ

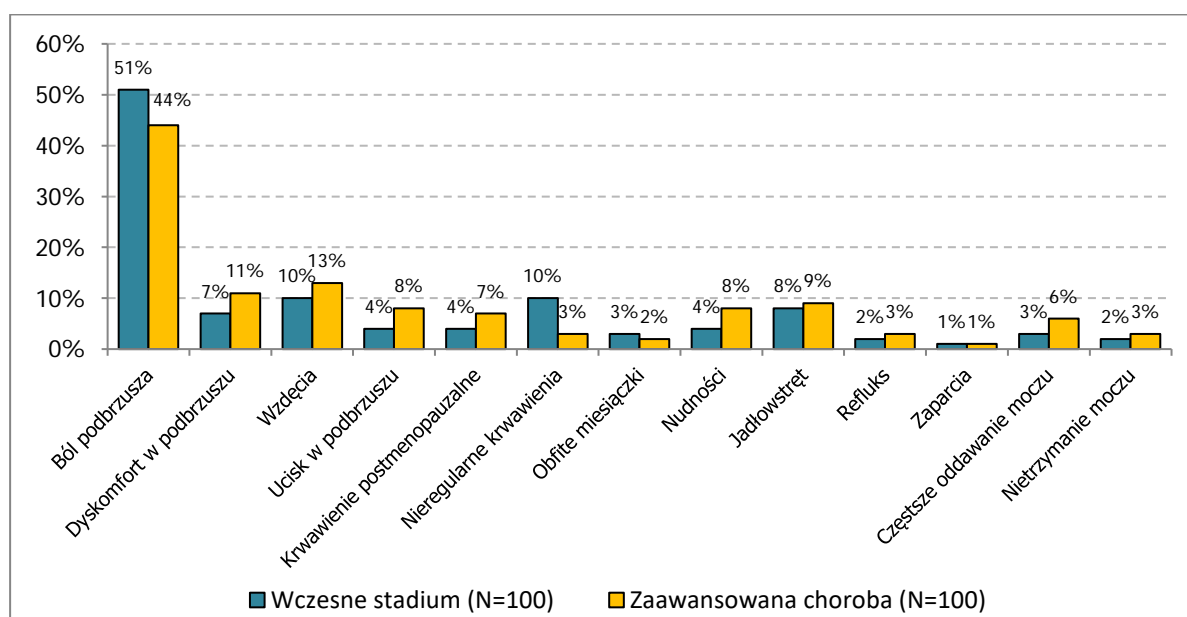
2.4.1. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ

We wczesnych stadiach zaawansowania raka jajnika rzadko można zaobserwować uchwytne objawy kliniczne, a choroba rozwija się praktycznie bezobjawowo [7], [12], [28]. Subiektywne objawy raka jajnika uzależnione są od wielkości, miejsca i typu guza; pojawiają się, gdy masa nowotworu jest duża a proces nowotworowy jest rozsiany [12]. U większości pacjentek ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne [18]. Z uwagi na nietypowe objawy kliniczne w przypadku raka jajnika, szczególnie w I i II stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO, rozpoznanie, a następnie leczenie tego nowotworu stanowi wciąż duży problem w ginekologii onkologicznej. Większość chorych (60–70%) zgłasza się do ginekologa w czasie, gdy nowotwór znajduje się już w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO [12].

U chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym najczęściej pojawiają się uporczywe, trwające ponad 2 tygodnie bóle brzucha, obserwuje się powiększenie obwodu brzucha, zmiany charakteru wypróżniania się i oddawaniu moczu [28]. Do innych typowych objawów można zaliczyć: dolegliwości związane ze współwystępowaniem wodobrzusza, naciekaniem jelit (np. wzdęcia brzucha i zaparcia, nudności, niechęć do jedzenia, uczucie pełności w jamie brzusznej), uczucie zmęczenia i spadek masy ciała. U kobiet po menopauzie mogą występować dodatkowo krwawienia z pochwy, jakkolwiek również u części kobiet w okresie przed menopauzą obserwuje się występowanie nieregularnego krwawienia. Częste oddawanie moczu lub występowanie zaparć może być związane z uciskiem pęcherza moczowego lub odbytnicy przez guz. Czasami mogą występować również: parcie na podbrzusze, skurcze lub ból przypominający dyspareunię. Objawy ostre tj. ból w wyniku pęknięcia

lub skręcenia szypuły guza, są rzadko obserwowane [11], [12], [28]. W ostatnim okresie choroby następuje wyniszczenie organizmu, zaostrenie rysów twarzy określane jako „*facies ovarica*” oraz znaczne powiększenie się obwodu brzucha na skutek obecności dużej ilości płynu w jamie otrzewnowej [12]. Do najczęstszych miejsc odległych przerzutów raka jajnika należą wątroba, odległe węzły chłonne, płuca, kości oraz mózg [29].

Porównanie najczęściej występujących objawów raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania choroby przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Najczęściej występujące objawy raka jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (na podstawie danych z referencji [30]).

W przypadku **raka jajowodu**, podobnie jak raka jajnika, proces chorobowy we wczesnych stadiach przebiega skąpoobjawowo lub bezobjawowo. W 10–27% przypadków rak jajowodu występuje obustronnie. Do najczęstszych objawów raka jajowodu, w wyższych stopniach zaawansowania należą nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych (u ok. 50%), wodniste, obfite upławy, kolkowy ból podbrzusza (u ok. 45-65%), guz w miednicy mniejszej, wodobrzusze. U 15% pacjentek występuje tzw. triada Latzki, czyli zespół klasycznych objawów pierwotnego raka jajowodu, będących następstwem wypełniania i opróżniania częściowo zablokowanego przez proces chorobowy jajowodu, do których należą: okresowa nadmierna surowicza wydzielina pochwowa o kolorze bursztynowym; guz miednicy; ból o charakterze kolkowym, którego natężenie zmniejsza się lub który ustępuje w momencie wydzielania się zwiększonej ilości wodnistej treści z dróg rodnych [8].

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej charakteryzuje się podobnym profilem objawów klinicznych do zaawansowanego raka jajnika. Najczęściej są to dolegliwości bólowe jamy brzusznej, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego i ubytek masy ciała. W badaniu fizykalnym pacjentek z pierwotnym rakiem otrzewnej znacznie częściej stwierdza się rozlane napięcie jamy brzusznej przy braku wyczuwalnego palpacyjnie guza miednicy mniejszej oraz istotne klinicznie (powyżej 1000 ml wolnego płynu) wodobrzusze. Najczęściej choroba rozpoznawana jest w stopniu zaawansowania IIIC. Zmiany przerzutowe występują u kilku do 30% pacjentek, głównie pod postacią płynu w jamach opłucnowych, z potwierdzoną obecnością komórek nowotworowych, a jedynie sporadycznie zajęte są odległe węzły chłonne czy narządy miękkie [9].

2.4.2. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE

Z uwagi na niespecyficzne objawy diagnostyka raka jajnika stanowi wciąż wyzwanie dla współczesnej ginekologii [31]. Diagnostyka i rozpoznanie raka jajnika opiera się przede wszystkim na badaniu ginekologicznym pozwalającym na określenie lokalizacji, wielkości i konsystencji guza, jego ruchomości lub braku ruchomości. W przypadku podejrzenia guza o charakterze złośliwym, należy różnicować go ze zmianami niezłośliwymi i czynnościowymi torbielami jajnika [3].

W diagnostyce raka jajnika ważną rolę odgrywa również szczegółowy wywiad tj. zebranie wiadomości o aktualnych dolegliwościach, przeszłości położniczo-ginekologicznej, przebytych chorobach pacjentki oraz chorobach występujących w rodzinie [11].

Kompleksowa diagnostyka raka jajnika powinna obejmować:

- fizykalne badanie lekarskie,
- badanie ginekologiczne przez pochwę oraz odbył,
- badanie wzornikiem dróg rodnych,
- badanie ultrasonograficzne przezpochwowe oraz jamy brzusznej,
- podstawowe badania krwi i moczu,
- badanie poziomu antygenu surowiczego CA 125,
- badanie poziomu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej – beta HCG (ang. *human chorionic gonadotropin*; HCG), alfa-fetoproteiny (AFP), dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*; LDH) oraz inhibiny – oznaczane w przypadku nowotworów nienabłonkowych jajnika,
- badanie rentgenowskie lub tomograficzne klatki piersiowej,
- badanie tomograficzne jamy brzusznej i miednicy [6], [11], [27], [32].

Badania ginekologiczne przez pochwę oraz odbytu ma ograniczoną wartość diagnostyczną, niemniej jednak niepokój podczas badania oraz wskazanie do dalszej diagnostyki powinny wzbudzić następujące stany:

- niewielka ruchomość lub nieruchomość guza;
- niewielka bolesność lub niewrażliwość guza na badanie,
- powiększenie guza w krótkim okresie obserwacji;
- guzy występujące obustronnie (nawet w 79% przypadków raka);
- wielkość guza: średnica >10 cm [33].

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest metodą, która pozwala na poznanie etiologii i umiejscowienie zmiany w obrębie przydatków [32]. USG guza pozwala na:

- określenie umiejscowienia guza,
- określenie lokalizacji (guz jedno lub obustronny),
- określenie rozmiarów guza i jego objętości,
- dokonanie oceny morfologicznej guza (indeks morfologiczny),
- przeprowadzenie badania przepływów naczyniowych z zastosowaniem kolorowego Dopplera,
- stwierdzenie obecności płynu w jamie otrzewnowej,
- stwierdzenie obecności niektórych ognisk przerzutowych, powiększenia węzłów chłonnych [32].

W ocenie guza jajnika w czasie badania USG stosuje się kryteria morfologiczne, które stanowią istotną metodę w różnicowaniu zmian złośliwych i niezłośliwych. Ocena ta dokonywana jest w oparciu o: budowę ściany wewnętrznej guza, grubość ściany, budowę przegród, a także echogeniczność guza. Badanie dopplerowskie służy ocenie przepływu krwi w naczyniach guza jajnika, a także pozwala na analizę wartości wskaźników przepływu dopplerowskiego, takich jak: współczynnik oporu, współczynnik pulsacji, wzrost szczytowego przepływu skurczowego. Występowanie wzrostu przepływów, a także niski wskaźnik oporu w obrębie zmiany przemawiają za procesem nowotworzenia [32].

Urografia uwidocznia przemieszczenia układu moczowego spowodowane guzem, miejsca ucisku lub zwężenia. Nie może być jednak wykonywana w przypadku podwyższonego stężenia kreatyniny. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej pozwala na dokładniejsze określenie lokalizacji guza i ewentualnych przerzutów. Może ujawnić przemieszczenie i zwężenie moczowodów, przemieszczenie nerki lub zmiany jej kształtu powodowane rozrastającym się guzem. Tomografia komputerowa zalecana jest szczególnie w przypadkach podejrzenia dużego zaawansowania nowotworu w celu oceny dokładnej lokalizacji guza oraz ewentualnych przerzutów [32].

Stężenie antygenu CA 125 należy do najczęściej stosowanych markerów biochemicznych stosowanych w diagnostyce raka jajnika. Za górną wartość referencyjną markera przyjmuje się stężenie w surowicy

na poziomie 35 U/ml [32], [34]. Interpretacja wyników stężenia CA 125 powinna być przeprowadzana ze szczególną ostrożnością, z uwagi na zmienną specyficzność markera zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych [34]. Stężenie powyżej normy może towarzyszyć endometriozie, mięśniakom macicy, stanom zapalnym narządów miednicy małej, chorobom wątroby czy I trymestrowi ciąży. Antygen CA 125 jest obecny na powierzchni 80% komórek nieśluzowych nabłonkowych raków jajnika, ale także w nowotworach endometrium, jajowodu, śluzówki kanału szyjki macicy, trzustki, okrężnicy, sutka i płuc [32]. Czułość diagnostyczna CA 125 jest ponadto uzależniona od typu histopatologicznego zmiany: najwyższe wartości obserwowane są dla raka surowiczego, niskozróżnicowanego, endometrialnego. Choć poziom markera CA 125 jest przekroczony tylko u około połowy kobiet z wczesnymi stadiami raka jajnika (I stopień wg FIGO) to jednak Europejska Grupa do spraw Markerów Nowotworowych (ang. *European Group on Tumor Markers*, EGTM) rekomenduje przeprowadzanie oznaczeń CA 125 w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i nowotworowych, ulokowanych w regionie miednicy mniejszej wśród kobiet po menopauzie. W praktyce klinicznej często stosuje się oznaczenia poziomów CA 125 podczas obserwacji chorych po leczeniu operacyjnym czy ogólnoustrojowym, u pacjentek, u których przed zastosowaniem terapii stężenie CA 125 było wysokie [34].

Obecność guza jedynie w przydatkach odnotowuje się we wczesnych stopniach zaawansowania (25-30% przypadków), natomiast u pacjentek z zaawansowanym nowotworem (ok. 70% przypadków) dodatkowo stwierdza się obecność płynu w jamie brzusznej i/lub opłucznej oraz podwyższone stężenie antygenu CA-125. U niektórych pacjentek jajniki mogą mieć prawidłową wielkość lub być nieznacznie powiększone, pomimo występowania rozsiewu raka w jamie brzusznej. We wszystkich przypadkach guzów jajnika rekomendowane jest obliczenie indeksu RMI (ang. *risk of malignancy index*; Tabela 5) lub zastosowanie testu ROMA lub IOTA ADNEX. Skierowanie pacjentki do poradni specjalistycznej zajmującej się leczeniem raka jajnika zalecane jest w przypadku gdy:

- indeks RMI wynosi >200 punktów;
- wartość testu TOMA lub IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka [18].

Tabela 5. Sposób obliczania wskaźnika RMI (ang. *risk of malignancy index*).

Wskaźnik RMI = U x M x CA-125		
Cechy	Opis cechy	Punktacja cechy
Wartość stężenia CA-125	Stężenie w surowicy	Wartość wyrażona w U/ml
Indeks USG (wskaźnik U)	Otrzymuje 1 punkt za każdą cechę guza jajnika: <ul style="list-style-type: none"> • torbiel wielokomorowa • elementy lite • obecność wszczepów/przerzutów • płyn w miednicy • zmiany w obu jajnikach 	U = 0 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 0) U = 1 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 1) U = 3 (dla wyższych wartości, tj. 2–5)
Stan menopauzalny	Definicja menopauzy: brak miesiączki od co najmniej 1 roku lub pacjentka	M = 1 punkt, jeśli pacjentka jest przed menopauzą, lub M = 3 punkty, jeśli jest po menopauzie

Wskaźnik RMI = U x M x CA-125	
	po hysterektomii i w wieku powyżej 50 lat
<p>Wskaźnik ultrasonograficzny U oblicza się, sumując punkty za cechy (1 punkt za każdą). Parametr U może przyjmować wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U = 0 (liczba punktów: 0); • U = 1 (liczba punktów: 1); • U = 3 (liczba punktów: 2–5). <p>Za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia, poddane hysterektomii</p>	

Diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie wyników patomorfologicznej oceny materiału pozyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego lub w wyjątkowych przypadkach na podstawie materiału pochodzącego z biopsji płynu z jamy otrzewnowej lub opłucznej, węzłów chłonnych lub przerzutów do wątroby. W każdym przypadku zaleca się dążenie do określenia:

- typu histologicznego;
- zróżnicowania histologicznego (G1, G2, G3) [18].

Stopnie zaawansowania raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Ocena stopnia zaawansowania raka jajnika określana jest zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*; FIGO), opracowaną w 1988 roku i zaktualizowaną w 2014 roku [18]. W najnowszej klasyfikacji FIGO uwzględniono również nowotwory jajowodu i otrzewnej, ze względu na podobny obraz kliniczny, leczenie i rokowanie do raków surowicznych wywodzących się z jajnika [18], [35].

Tabela 6. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka jajnika, jajowodu, otrzewnej opracowana przez FIGO w 2014 roku [18], [35].

Klasyfikacja FIGO, wersja 2014	
Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu, (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
IC1	śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
IC2	naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika
IC3	komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	
IIA	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych	

Klasyfikacja FIGO, wersja 2014	
IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologicznie lub histologicznie)
IIIA1(i)	Przerzuty w największym wymiarze ≤ 10 mm
IIIA1(ii)	Przerzuty w największym wymiarze > 10 mm
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
Stopień IV:	
odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)	
IVA	Wysiłek w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem
IVB	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

FIGO – Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*).

Badania przesiewowe, wykrywanie mutacji genu *BRCA* oraz profilaktyka u pacjentek z podejrzeniem dziedzicznego/rodzinnego raka jajnika

Dzięki poznaniu dziedzicznych uwarunkowań raka jajnika stało się możliwe zastosowanie strategii wczesnej identyfikacji kobiet z obciążeniem rodzinnym, szczególnie nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2* oraz wdrożenie metod zmniejszania ryzyka wystąpienia nowotworu jajnika w tak wyodrębnionej grupie [7]. W większości obowiązujących rekomendacji związanych z diagnostyką genetyczną, na pierwszym miejscu stawia się przeprowadzenia wywiadu rodzinnego. Jednak od pewnego czasu w rekomendacjach uwzględniających najnowsze badania (np. NCCN) diagnostykę molekularną zaleca się wszystkim pacjentkom leczonym na raka jajnika, a zależnie od jej wyników zaleca się podjęcie diagnostyki potencjalnie zagrożonych krewnych. W Polsce wytyczne dotyczące badań genetycznych oraz profilaktyki w rodzinach wysokiego ryzyka zostały określone w Narodowym Programie Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZCN), finansowanym ze środków Ministerstwa Zdrowia. Zgodnie z nim w Polsce obowiązują zalecenia dotyczące kwalifikacji do badań genu *BRCA* przedstawione poniżej [23], [36].

Do grupy najwyższego ryzyka kwalifikowane są kobiety:

- z rodzin, w których wystąpiły 3 lub więcej zachorowania na raka piersi i/lub jajnika wśród krewnych I^o i II^o (włączając probantkę),
- u których – niezależnie od obciążenia rodzinnego - wykryto patogenną mutację w obrębie genów *BRCA1*, *BRCA2* lub *PALB2*.

Wysokie ryzyko zachorowania na raka piersi i/lub jajnika (co najmniej 4-5-krotnie wyższe niż w całej populacji) występuje także:

- w rodzinach, w których wystąpiły 2 zachorowania na te nowotwory u probanta lub wśród krewnych I^o i II^o (lub 2 zachorowania wśród krewnych II^o i III^o ze strony ojca) - w tym zwłaszcza, gdy przynajmniej u jednej chorej rozpoznano raka jajnika, a jedno zachorowanie wystąpiło przed 50 r.ż.,

- w rodzinach, w których rozpoznano obustronnego raka piersi (krewni I⁰ i II⁰),
- w rodzinach, w których stwierdzono raka piersi przed 40 r. ż. (krewni I⁰ i II⁰),
- w rodzinach, w których stwierdzono raka piersi u mężczyzny (krewni I⁰ i II⁰) [36].

Do badań w kierunku nosicielstwa pięciu najczęstszych mutacji w genie BRCA1 - 5382insC (c.5266dupC); C61G (c.181T>G); 4153delA (c.4035delA), 185delAG (c.66_67delAG), 3819del 5 (c.3700_3704 del GTAAA) kwalifikuje się:

- wszystkie chore na raka jajnika/jajowodu/otrzewnej,
- wszystkie chore, u których rozpoznano raka piersi,
- krewnych I⁰ i II⁰ osób z rakiem piersi i/lub jajnika w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i brak możliwości rozpoczęcia diagnostyki od osoby chorej na raka.

Podstawowe badania przesiewowe w kierunku 3 najczęstszych mutacji skracających białko w populacji polskiej w genie CHEK2 (1100delC; IVS+1G>A; del 5395) oraz 2 mutacji w genie PALB2 (c.509_510 delGA; c.172_175 delTTGT) - do badań kwalifikuje się:

- wszystkie chore z rakiem piersi;
- krewnych I⁰ osób z rakiem piersi z rodzin spełniających kryteria wysokiego i najwyższego ryzyka raka piersi [36].

Badanie w kierunku nosicielstwa mutacji BRCA1, BRCA2 techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS)

Aktualnie wysoki koszt tego badania uzasadnia włączenie do tego badania grupy osób o najwyższym prawdopodobieństwie wykrycia mutacji. Badanie wykonuje się wyłącznie u chorych na raka piersi i/ lub jajnika, u których nie wykryto żadnej z ww. 5 mutacji genu BRCA1, pod warunkiem, że:

- u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona krewnego I⁰ i/lub II⁰, u którego rozpoznano raka piersi i/ lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50 rokiem życia (spełnione kryteria kliniczno-rodowodowe zespołu dziedzicznego raka piersi i/ lub raka jajnika),
- u chorej rozpoznano raka piersi przed 50 rokiem życia lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona krewnego I⁰ i/lub II⁰, u którego rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika,
- u tej samej chorej rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi w tym ≥ 1 poniżej 50 r.ż.,
- u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50 rokiem życia lub u której rozpoznano raka jajnika [36].

Profilaktyka w przypadku wykrycia mutacji BRCA

W przypadku stwierdzenia u kobiety mutacji w genie *BRCA*, ważne są regularne badania profilaktyczne a spośród wszystkich opcji zmniejszających ryzyko wystąpienia raka jajnika i śmiertelność wśród nosicielek *BRCA*, największą skutecznością odznacza się metoda PBSO (ang. *prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy*), czyli profilaktyczne, obustronne usunięcie przydatków, po zakończeniu planów rozrodczych [18], [37]. PBSO wiąże się z 80-90% redukcją ryzyka rozwoju raka jajnika i ok 50% redukcją ryzyka raka piersi. Pomimo, że zabieg ten redukuje o ok. 80-85% ryzyko rozwoju raka jajnika i raka jajowodu u nosicielek mutacji *BRCA*, to pozostaje skumulowane 3%-4,3% ryzyko rozwoju raka otrzewnej po 20 latach od wykonania PBSO. Inne dane wskazują, że kobiety z rozpoznaniem zespołem dziedzicznego raka piersi i jajnika, będące nosicielkami mutacji *BRCA* mają 3,5% a nosicielki *BRCA1* 3,9% skumulowane ryzyko rozwoju nowotworów w obrębie jamy brzusznej po PBSO [37].

Podsumowując,

- **ze względu na podobny obraz kliniczny, leczenie i rokowanie, raki jajnika, jajowodu i pierwotne raki otrzewnej należy rozpatrywać razem [18], [35];**
- **mutacje genu *BRCA* stwierdzane są jedynie w nowotworach złośliwych pochodzenia nabłonkowego (rakach) [16], [17];**
- **90% nowotworów złośliwych jajnika to raki (czyli nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego) [7];**
- **dominującym typem histologicznym wśród raków niskozróżnicowanych (ang. *high grade*) są nowotwory surowicze [14], [16], [17], [141], [143], [151].**

2.5. ROKOWANIE W RAKU JAJNIKA

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [7]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory złośliwe jajnika w latach 2000–2002, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 42% w skali kraju. Najwyższą wartość wskaźnika odnotowano w województwie zachodniopomorskim (49,8%), a najniższą w lubuskim (36,7%). W latach 2003–2005 wskaźnik 5-letniego przeżycia względnego w odniesieniu do raka jajnika poprawił się o 0,6 punktów procentowych i wyniósł 42,6%. Z kolei Narodowy Fundusz Zdrowia odnotował nieznaczne zmniejszenie odsetka kobiet dożywających piątego roku od rozpoczęcia leczenia wśród pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika w latach 2005–2007 (odpowiednio z 43,6% do 43,2%). Należy zaznaczyć, że KRN i NFZ obliczają 5-letnie przeżycie innymi metodami. KRN oblicza przeżycia 5-letnie zgodnie ze standardami IARC, odnosząc wskaźnik osób przeżywających 5 lat od momentu zgłoszenia nowotworu do ryzyka zgonu w danym wieku z dowolnej przyczyny, czyli tzw. wskaźnik

przeżycia względnego, natomiast NFZ za przeżycie 5-letnie przyjmuje odsetek osób, które dożyły piątego roku od chwili rozpoczęcia leczenia [7].

Rokowanie w raku jajnika jest zależne między innymi od:

- stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania – wyższy stopień zaawansowania przekłada się na gorsze rokowanie;
- wielkości zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu chirurgicznym - im więcej pozostawionych zmian resztkowych, tym gorsze rokowanie;
- jakości odpowiedzi na chemioterapię – gorsza odpowiedź na chemioterapię przekłada się na gorsze rokowanie;
- stopnia zróżnicowania nowotworu (ang. *grade*) – niski stopień zróżnicowania wiąże się z gorszym rokowaniem;
- obecności mutacji genu *BRCA1* i/lub *BRCA2* – lepsze rokowanie w przypadku stwierdzenia mutacji;
- nawrotu choroby – wraz z kolejnymi nawrotami skraca się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię [18], [38], [39], [40], [41], [43], [44], [45], [46], [47], [48].

Rokowanie w zależności od stopnia zaawansowania

Pięcioletnia przeżywalność według amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*; SEER) w latach 2008-2014 wynosiła 47,4% [38]. Dodatkowo, SEER oszacowała 5-letnią przeżywalność w zależności od stadium zaawansowania raka jajnika (dane z lat 2008-2014):

- rak zlokalizowany – 92,3%,
- rak z zajęętymi przylegającymi węzłami chłonnymi – 74,5%,
- rak z odległymi przerzutami – 29,2%,
- rak o nieznanym stopniu zaawansowania – 28,4% [38].

Z kolei w opracowaniu poświęconym statystyce raków nabłonkowych jajnika w USA, całkowite 5-letnie przeżycie (OS) dla pacjentek zdiagnozowanych w latach 2007-2013 wynosiło 47%; natomiast uwzględniając stopień zaawansowania w momencie diagnozy I, II, III i IV kolejno: 89%, 71%, 41% oraz 20%. 5-letnie przeżycia całkowite w zależności od typu histologicznego raka jajnika zostały przedstawione w poniższej tabeli; najgorsze rokowanie (dla wszystkich stopni zaawansowania ogółem) występuje w przypadku raka typu surowiczego [133].

Tabela 7. 5-letnie przeżycie całkowite pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy oraz typu histologicznego [133].

Stopień zaawansowania	Wszystkie typy histologiczne nabłonkowego raka jajnika	Typ surowiczy	Typ endometrialny	Typ śluzowy	Typ jasnokomórkowy
Wszystkie stopnie zaawansowania	47%	43%	82%	71%	66%
I	89%	86%	95%	92%	85%
II	71%	71%	84%	69%	71%
III	41%	42%	59%	30%	35%
IV	20%	26%	29%	13%	16%

Rokowanie w zależności od wielkości zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu chirurgicznym

Innym ważnym czynnikiem wpływającym na rokowanie w raku jajnika jest wielkość zmian resztkowych pozostawionych po pierwotnym zabiegu chirurgicznym. Zabiegi prowadzące do uzyskania całkowitej cytoredukcji guza prowadziły do wydłużenia czasu do progresji choroby, w porównaniu do zabiegów, podczas których całkowita resekcja nowotworu była niemożliwa. Wykazano, że każde zwiększenie o 10% masy guza usuniętej podczas maksymalnej cytoredukcji wydłuża o 5,5% przeżycie całkowite [40].

Rokowanie w zależności od stopnia różnicowania nowotworu i lokalizacji

Nowotwory o niskim stopniu zróżnicowania (G3) wiążą się z gorszym rokowaniem w porównaniu do guzów zróżnicowanych (G1) [14], [16], [17]. Odsetek 5-letnich przeżyć szacowany jest na:

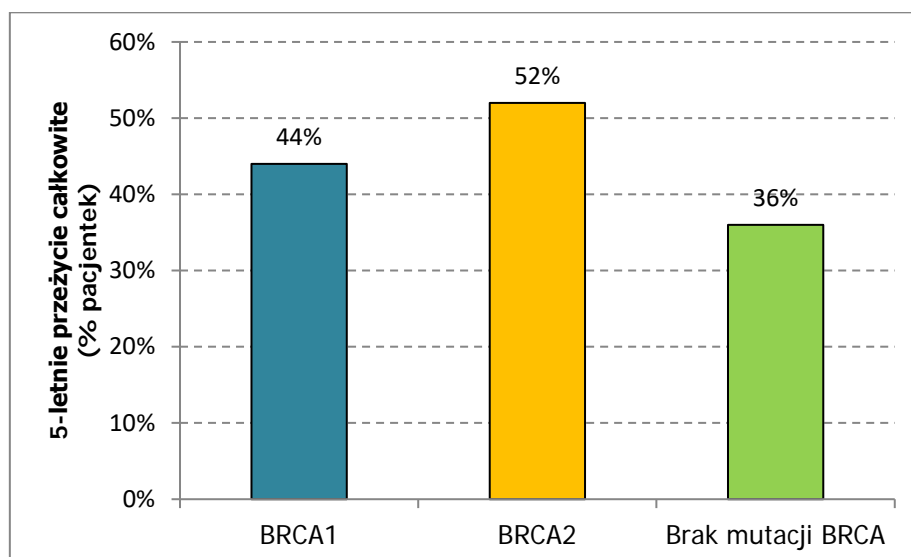
- 57,2% dla stopnia zróżnicowania G1;
- 31,0% dla stopnia zróżnicowania G2;
- 28,5% dla stopnia zróżnicowania G3;
- 31,0% w przypadkach, w których stopień zróżnicowania jest niemożliwy do określenia [41].

W przypadku raka surowiczego o niskim stopniu zróżnicowania, lokalizacja zmian nowotworowych może mieć pewne znaczenia rokownicze. Analiza 12 366 chorych z surowiczym rakiem o niskim stopniu zróżnicowania na podstawie danych z National Cancer Institute (NCI) z lat 2004-2009 wykazała, że pacjentki z rakiem jajowodu mają wyższe wskaźniki przeżycia (50%), w porównaniu z pacjentkami z rakiem jajnika (37%) czy otrzewnej (26%) [42].

Rokowanie w zależności od obecności mutacji *BRCA*

Obecność mutacji genu *BRCA1* i/lub *BRCA2* jest istotnym czynnikiem prognostycznym. Zagregowane dane z 26 badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 3879 kobiet z rakiem jajnika wykazały, że 5-letnie przeżycie było większe u pacjentek z mutacją germinalną *BRCA2* (52%) lub mutacją germinalną *BRCA1* (44%) w porównaniu z chorymi bez powyższych mutacji (36%) [43]. Podobne zależności wykazano w metaanalizie 14 badań przeprowadzonych na łącznie 9588 pacjentkach z rakiem jajnika.

Przeżycie całkowite chorych będących nosicielkami mutacji genu *BRCA* było dłuższe (HR dla *BRCA1*= 0,76, 95% CI: 0,70-0,83, HR dla *BRCA2*= 0,58, 95% CI: 0,50-0,66), w porównaniu z pacjentkami bez mutacji w tym genie [44]. Również analizy dokonane w populacji polskiej potwierdzają powyższe obserwacje [45], [46]. W badaniu przeprowadzonym w latach 1997-2002 w ośrodku w Gdańsku, wykazano, że obecność patogenicznej (szkodliwej) mutacji *BRCA1* była czynnikiem redukującym ryzyko progresji i zgonu (odpowiednio: HR=0,52; 95% CI: 0,28–0,98 i HR=0,38; 95% CI 0,10–0,96) [45]. Z kolei pięcioletnie przeżycie całkowite, dla pacjentek z rakiem jajnika leczonych w ośrodku w Krakowie w latach 2004-2009 wynosiło 42,9% dla pacjentek z mutacją *BRCA1* i 34,3% dla chorych ze sporadycznym rakiem jajnika, a średni czas do progresji wynosił odpowiednio 22,7 i 14,5 miesiąca. Całkowitą odpowiedź na leczenie operacyjne i chemioterapię pierwszej linii uzyskano odpowiednio w 42,5% i 37,9% przypadków [46].



Rysunek 3. Przeżycie całkowite pacjentek z rakiem jajnika, w zależności od statusu mutacji genu *BRCA* [43].

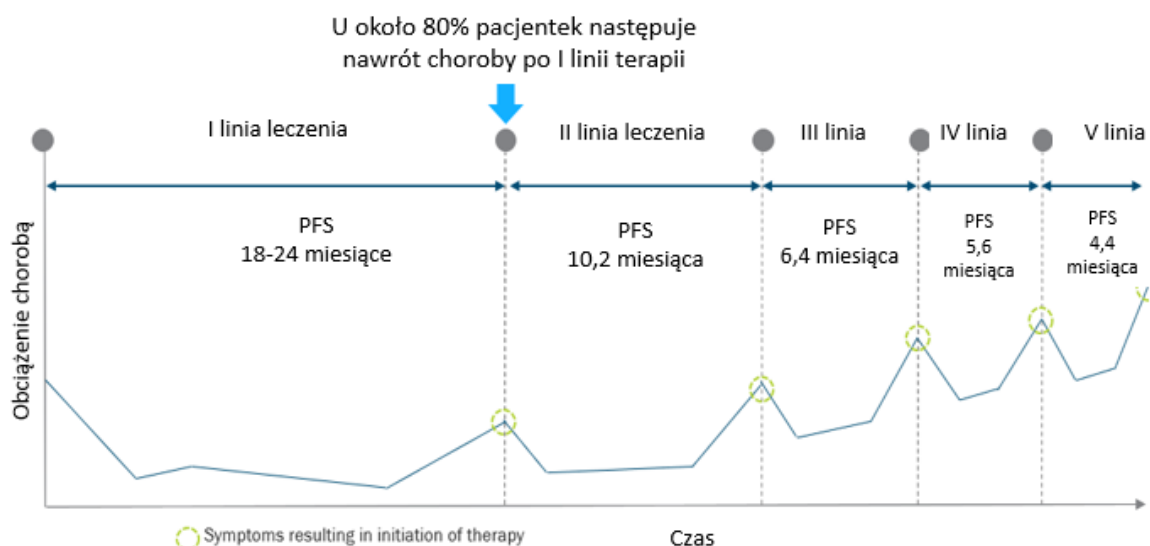
Charakterystyczną cechą kliniczną raków posiadających profil *BRCA*-podobny jest lepsza odpowiedź na związki platyny oraz inhibitory PARP. Wyniki badań wskazują, że niski poziom ekspresji białka *BRCA* w nabłonkowym raku jajnika koreluje z lepszą odpowiedzią na leczenie pochodnymi platyny i inhibitorami PARP oraz pozwala na uzyskanie większego dłuższego czasu wolnego od wznowy i przeżycia całkowitego [23].

Rokowanie w zależności od nawrotów choroby

Dodatkowo należy zaznaczyć, że u blisko 75%-80% chorych z zaawansowanym nowotworem jajnika obserwuje się nawrót choroby, po medianie wynoszącej 18-24 miesiące [155]. Czynniki predykcyjnymi dla chemioterapii II linii są: czas od pierwszego leczenia do nawrotu lub progresji, jakość pierwszej odpowiedzi na chemioterapię, wymiary guza w chwili nawrotu lub progresji, wartość stężenia

antygeny CA 125 [18], [33], [155]. Najgorzej rokuje grupa chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii; częstość odpowiedzi na chemioterapię II linii nie przekracza w takich przypadkach 10-15%, a średni czas do progresji wynosi niecałe 3 miesiące. U pacjentek wrażliwych na pochodne platyny rokowanie jest lepsze; a odsetek pozytywnych odpowiedzi na chemioterapię II linii wynosi 29-70% [18].

Analiza zbiorcza uwzględniająca 1 620 pacjentek z 3 randomizowanych badań fazy III wykazała, że u ok. 25% chorych następowało aż 5 nawrotów choroby podczas okresu obserwacji wynoszącego min. 5 lat, podczas których pacjentki miały dostęp do wielu linii terapii. Po drugiej linii leczenia, mediana czasu wolnego od progresji choroby zmniejszała się pomiędzy kolejnymi liniami terapii (po pierwszym nawrocie: 10,2 miesiąca, po drugim nawrocie: 6,4 miesiąca, po trzecim nawrocie: 5,6 miesiąca, po czwartym nawrocie: 4,4 miesiąca, a po piątym nawrocie: 4,1 miesiąca) [48] (Rysunek 4).



Rysunek 4. Skrócenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) pomiędzy poszczególnymi liniami leczenia u pacjentek z rakiem jajnika na podstawie danych z referencji [48], [155].

Podsumowując, z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym (III i IV wg FIGO) i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych. Szczególną grupę chorych z rakiem jajnika stanowią pacjentki z mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których rokowanie jest lepsze niż w przypadku osób bez mutacji w tym genie (5-letnie OS odpowiednio: 43-52% vs 24-36%), ze względu na większą wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny (średni czas do progresji choroby odpowiednio: 22,7 vs 14,5 miesiąca). Znajomość mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju raka jajnika w tej wąskiej populacji stwarza możliwość poszukiwania i wdrażania

ukierunkowanych terapii, np. inhibitorami PARP, które pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne.

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM JAJNIKA

Chore na raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia:

- natury fizycznej, związanych z obecnością guza czy też z działaniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia;
- natury psychicznej, związanych z niepewnym rokowaniem [18], [49], [50], [51], [52], [53], [44], [55].

Zaburzenia natury fizycznej związane bezpośrednio z przebiegiem choroby obejmują dolegliwości bólowe brzucha, wzdęcia, skurcze, zaburzenia łaknienia, niestrawność, wymioty, jak również zaburzenia masy ciała – przyrost lub jej obniżenie [18], [49].

Istotny problem kliniczny u chorych z rakiem jajnika, pogarszający jakość życia stanowi znaczna toksyczność leczenia, która może objawiać się występowaniem licznych działań niepożądanych, zarówno w krótkim czasie po podaniu cytostatyków jak i po dłuższym czasie od zakończenia leczenia. Do najczęściej występujących ostrych objawów niepożądanych po podaniu większości cytostatyków należą: nudności i wymioty, utrata apetytu, odczyny ze strony śluzówek przewodu pokarmowego i zaburzenia czynności szpiku kostnego. Za najbardziej emetogenne uważa się schematy leczenia zawierające duże dawki cisplatyny, co powoduje, że równie ważne jak samo leczenie cytotoksyczne staje się dodatkowe postępowanie wspomagające, które ma na celu łagodzenie wymienionych objawów. Do częstych powikłań hematologicznych po podaniu pochodnych platyny czy taksanów są zaliczane ponadto: leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Od czasu powszechnego stosowania chemioterapii z użyciem taksanów (docetaksel, paklitaksel) w leczeniu raka jajnika bardzo często obserwuje się neurotoksyczność w postaci bolesnej, trudnej do leczenia polineuropatii. Chemioterapia powoduje także wiele objawów niepożądanych, które występują po dłuższym czasie od zakończenia leczenia. W przypadku pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny) do najczęstszych długofalowych działań niepożądanych zalicza się wyłysienie, obwodową neuropatię, ototoksyczność czy niewydolność nerek (Tabela 8) [52], [53], [44], [55].

Pacjentki z odpowiedzią na chemioterapię mają lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z chorymi, które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie, niezależnie od tego czy była to chemioterapia uzupełniająca czy ratunkowa. Ponadto pacjentki z wielokrotnymi nawrotami, otrzymujące chemioterapię

ratunkową, mają znacznie gorszą ogólną jakość życia, jak również gorsze wyniki w zakresie funkcjonowania emocjonalnego w porównaniu z kobietami z nowo rozpoznany rakiem lub pacjentkami, u których wystąpił pierwszy nawrót [56]. W przypadku aktualnie stosowanych terapii konsolidujących u pacjentek z rakiem jajnika, leczenie bewacyzumabem po chemioterapii pierwszego rzutu wiązało się z niewielkim, lecz klinicznie znaczącym obniżeniem jakości życia, przy jednoczesnym wydłużeniu czasu wolnego od progresji choroby [57].

Słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią, stąd diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny [50]. Ponadto pacjentki z rakiem w obrębie układu rozrodczego borykają się z problemami dotyczącymi między innymi postrzegania własnego ciała i kobiecości, funkcjonowania seksualnego, przedwcześnie wywołaną menopauzą, niepłodnością, dystresem, które w znacznym stopniu obniżają jakość życia w aspekcie psychicznym (Tabela 8) [51].

Tabela 8. Zestawienie problemów wpływających negatywnie na jakość życia u pacjentek z rakiem jajnika [50], [51].

Problem	Charakterystyka
Postrzeganie własnego ciała i kobiecości, funkcjonowanie seksualne	Kobiety po operacjach lub z nowotworami w obrębie narządów rodnych często doświadczają poczucia utraty kobiecości i obniżenia poczucia własnej wartości. Około 57% pacjentek z rakiem jajnika raportowało pogorszenie funkcjonowania seksualnego. Problemy seksualne przejawiają się na wiele sposobów w tym: utratą pożądania, dyspareunią, utratą odczuwania (wrażliwości) w obszarze genitaliów i spadkiem lub brakiem możliwości osiągnięcia orgazmu, a także bólem w trakcie współżycia. Silny stres wynikający z diagnozy i terapii raka jajnika może zmniejszać pożądanie seksualne [51].
Przedwcześnie wywołana menopauza	Problem dotyczy szczególnie kobiet w wieku rozrodczym z rakiem jajnika. Usunięcie jajników powoduje przedwczesną menopauzę oraz zaburzenia hormonalne, prowadzące do zmian w pochwie, których konsekwencją jest dyskomfort w czasie współżycia [51].
Niepłodność	U kobiet w wieku rozrodczym, diagnoza raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania powoduje odroczenie planów związanych z prokreacją, natomiast w przypadku pacjentek z zaawansowaną chorobą zastosowane leczenie może całkowicie uniemożliwić zajście w ciążę. Brak możliwości urodzenia dziecka wywiera bardzo silny wpływ na ocenę jakości życia wywołując gniew, żal i frustrację, które często powodują, że konsekwencje leczenia są trudniejsze do zaakceptowania niż sama diagnoza raka jajnika [51].
Dystres, zaburzenia depresyjne i stany lękowe	U 20-40% chorych na nowotwory złośliwe odnotowuje się zespoły depresyjne. Diagnoza depresji w chorobie nowotworowej często jest utrudniona, ponieważ wiele objawów fizycznych związanych z depresją może być również spowodowanych przez nowotwór lub leczenie nowotworowe. Utrata poczucia bezpieczeństwa, zagrożenie zdrowia i/lub życia powodują u chorych onkologicznych zespoły lękowe. Lęk z reguły maleje w momencie wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, dzięki któremu pacjenci odzyskują poczucie kontroli nad sytuacją oraz odzyskują nadzieję na poprawę stanu zdrowia [50]. 21% pacjentek z rakiem jajnika spełnia kryteria kliniczne depresji, a 29% doświadcza bardzo nasilonego lęku. Szczególnie narażone na silny dystres są kobiety, które doświadczają wznowy raka jajnika, gdyż nawrót choroby wiąże się ze świadomością, że choroba może być nieuleczalna [51].
Działania niepożądane związane z chemioterapią	Wiele chorych za najbardziej lękotwórcze objawy niepożądane uważa nudności i wymioty, które jeśli nie są odpowiednio kontrolowane, powodują znaczące kłopoty w funkcjonowaniu psychicznym, a także dodatkowo nasilają zaburzenia w funkcjonowaniu rodzinnym. Źle kontrolowane nudności i wymioty mogą zaburzać zdolność chorej do prowadzenia codziennej aktywności. Utrata włosów w następstwie chemioterapii wywiera duży wpływ na poczucie pewności siebie i obraz ciała. Z kolei pogorszenie parametrów krwi i szpiku, prowadzące do anemii może obniżyć jakość życia chorych poprzez powodowanie zmęczenia, zawrotów głowy, duszności czy deficytów poznawczych [51].
Zmęczenie	W badaniu przeprowadzonym wśród 98 kobiet z rakiem jajnika, 33% chorych cierpiało z powodu zmęczenia. Zmęczenie znacznie nasilają stosowane związki chemioterapeutyczne a także anemia, anoreksja, niedożywienie czy depresja [51].

Podsumowując, diagnoza raka jajnika stanowi duże obciążenie psychiczne zarówno dla pacjentki jak i jej najbliższego otoczenia. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiająca pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Wielokrotne nawroty choroby dodatkowo potęgują stres, niepewność, oraz powodują lęk przed śmiercią. Uzyskanie zadowolającej odpowiedzi na terapię, pomimo jej toksyczności, powoduje nie tylko poprawę jakości życia związanej z objawami choroby po jej zakończeniu, ale także daje poczucie kontroli nad sytuacją oraz nadzieję na poprawę stanu zdrowia. Niezwykle ważne jest więc wdrożenie odpowiedniego, leczenia już od momentu diagnozy choroby, jak również poszukiwanie terapii o lepszej skuteczności i tolerancji w stosunku do obecnie stosowanych.

2.7. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU, PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ NA ŚWIECIE

Rak jajnika

Globalnie rak jajnika znajduje się na siódmym miejscu spośród najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych oraz ósmym miejscu pod względem przyczyny zgonów z powody choroby nowotworowej wśród kobiet [58]. W badaniu „Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors 2016” dokonano kompleksowej oceny zapadalności, chorobowości oraz lat z niepełnosprawnością dla 328 chorób w 195 krajach i terytoriach w latach 1990-2016. Na podstawie przeprowadzonej analizy oszacowano, że w 2016 roku żyło 786 000 kobiet z rakiem jajnika, a liczba nowo rozpoznanych przypadków w tym roku wynosiła 254 000 [59]. Spośród nowotworów nabłonkowych (raków) najczęstszy jest rak surowiczy, który stanowi ok. 70% przypadków raka jajnika, następnie endometrialny (9-11%), jasnokomórkowy (12-13%), mieszany (6%) i śluzowy (3%) [14].

Epidemiologia raka jajnika jest zróżnicowana w zależności od rejonu geograficznego. Najwyższe współczynniki zapadalności dostosowane do wieku są obserwowane w rozwiniętych częściach świata, w tym w Ameryce Północnej i Europie Środkowo-Wschodniej, z częstością przekraczającą zazwyczaj 8 przypadków na 100 000 osób. W Ameryce Południowej zapadalność jest umiarkowana i wynosi około 5,8 na 100 000 osób, natomiast najniższa obserwowana jest w Azji i Afryce (≤ 3 na 100 000) [60].

Porównanie liczby zachorowań oraz standaryzowanego współczynnika zachorowań w roku 2012 pomiędzy krajami europejskimi oraz krajami z innych kontynentów przedstawiono w poniższej tabeli na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN [61]. W Europie najwyższy standaryzowany współczynnik zachorowań (14,2) przypada w Łotwie, natomiast najniższy (6,0) w Islandii. Polska ma stosunkowo wysoki współczynnik zachorowań (13,6) w porównaniu do krajów regionu: Słowacji, Rosji, Czech, Ukrainy, w których wynosi on około 11 przypadków na 100 000 osób (kobiet) [61]. Interpretując dane należy wziąć pod uwagę ograniczenia wynikające z metodyki zbierania danych przez GLOBOCAN oraz w przypadku krajów słabo rozwiniętych na możliwe niedoszacowanie, wynikające z niskiej jakości opieki zdrowotnej i diagnostyki chorób nowotworowych.

Tabela 9. Liczba zachorowań i standaryzowany współczynnik zachorowań (na 100 000 kobiet) na nowotwór złośliwy jajnika w wybranych krajach na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN [61].

Kraj	Liczba zachorowań	Standaryzowany współczynnik (ASR)
Europa		
Łotwa	304	14,2
Polska	4456	13,6
Wielka Brytania	6692	11,7
Słowacja	518	11,6
Rosja	13373	11,3
Czechy	1092	11,1
Ukraina	4032	10,7
Norwegia	418	9,5
Niemcy	6673	7,4
Islandia	15	6,0
Azja		
Singapur	371	9,9
Japonia	8921	8,4
Indie	26834	4,9
Chiny	34575	4,1
Uzbekistan	275	2,1
Ameryka		
Trynidad i Tobago	91	10,6
Kanada	2648	8,6
USA	20874	8,0
Brazylia	5804	5,2
Nikaragua	53	2,1
Oceania		
Fidżi	62	14,9
Australia	1424	7,6
Guam	3	2,8
Afryka		
Etiopia	2550	8,6
Egipt	2395	6,4
Nigeria	1723	3,1
Mozambik	95	0,9

Amerykańska baza danych epidemiologicznych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*; SEER) szacuje, że w USA w 2015 roku żyło około 224 940 kobiet z rozpoznaniem raka jajnika [38]. Szacowana liczba nowych przypadków raka jajnika w 2018 roku wynosi 22 440 a liczba zgonów 14 070. Na podstawie danych pochodzących z bazy danych SEER w latach 2011–2015 roczna zapadalność na raka jajnika wynosiła 11,6 kobiet na 100 000, natomiast liczba zgonów sięgnęła poziomu 7,2 na 100 000 kobiet.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby nowych przypadków raka jajnika, jak i liczby zgonów w Stanach Zjednoczonych z tego powodu na 100 000 kobiet w okresie czasu od 1975 do 2015 roku [38].

Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów w okresie czasu od 1975 do 2015 roku w przeliczeniu na 100 000 kobiet dla rozpoznania C56 – nowotwór złośliwy jajnika, opracowanych przez SEER [38].

Kategoria	Rok						
	1975	1985	1995	2000	2005	2010	2015
Zachorowania	16,3	16,5	14,6	14,2	13,2	12,6	11,6
Zgony	9,8	9,1	9,1	8,9	8,7	7,8	6,7

Rak jajnika w USA najczęściej występuje między 55. a 64. rokiem życia, natomiast zgon z tego powodu występuje między 65., a 74. rokiem życia. Mediana wieku kobiet, w którym następuje rozpoznanie nowotworu jajnika wynosi aż 63 lata, natomiast mediana wieku, w którym przypada najwięcej zgonów wynosi 70 lat. Na podstawie dotychczasowych danych SEER dokonała prognozy dla roku 2018, zgodnie z którymi szacowana liczba nowych zachorowań stanowi 1,3% wszystkich zachorowań na raka, natomiast liczba zgonów stanowi 2,3% zgonów z powodu wszystkich nowotworów [38].

Tabela 11. Odsetek zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika w zależności od wieku, na podstawie danych z lat 2010-2014 opracowanych przez SEER [38].

Kategoria	Wiek [lata]							
	<20	20-34	34-44	45-54	55-64	65-74	75-84	>84
Zachorowania (%)	1,3%	4,0%	6,8%	18,1%	24,6%	22,1%	15,3%	7,7%
Zgony (%)	0,1%	0,7%	2,3%	9,9%	21,2%	26,8%	24,6%	14,4%

W oparciu o dane z dużych badań epidemiologicznych, uwzględniających >500 chorych, germinalne mutacje *BRCA1* i *BRCA2* występują u 12-14% wszystkich kobiet z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, w tym u 17% pacjentek z rakiem surowiczym, o niskim stopniu zróżnicowania [62]. Częstość występowania mutacji genu *BRCA1* i/lub *BRCA2* wśród nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika uzależniona jest od regionu geograficznego czy pochodzenia etnicznego. Wysoką częstość występowania mutacji zarodkowych *BRCA1/2*, wynoszącą 49,6% odnotowano u Żydówek Izraelskich w

wiek do 50 lat (średnia 44 lata), w porównaniu do 29% w ogólnej populacji, nieselekcjonowanej wiekowo, co przemawia za tym, że u kobiet z mutacjami w genach *BRCA1/2* dochodzi do wcześniejszego rozwoju nowotworu, w porównaniu z pacjentkami bez mutacji [63].

Rak jajowodu i rak otrzewnej

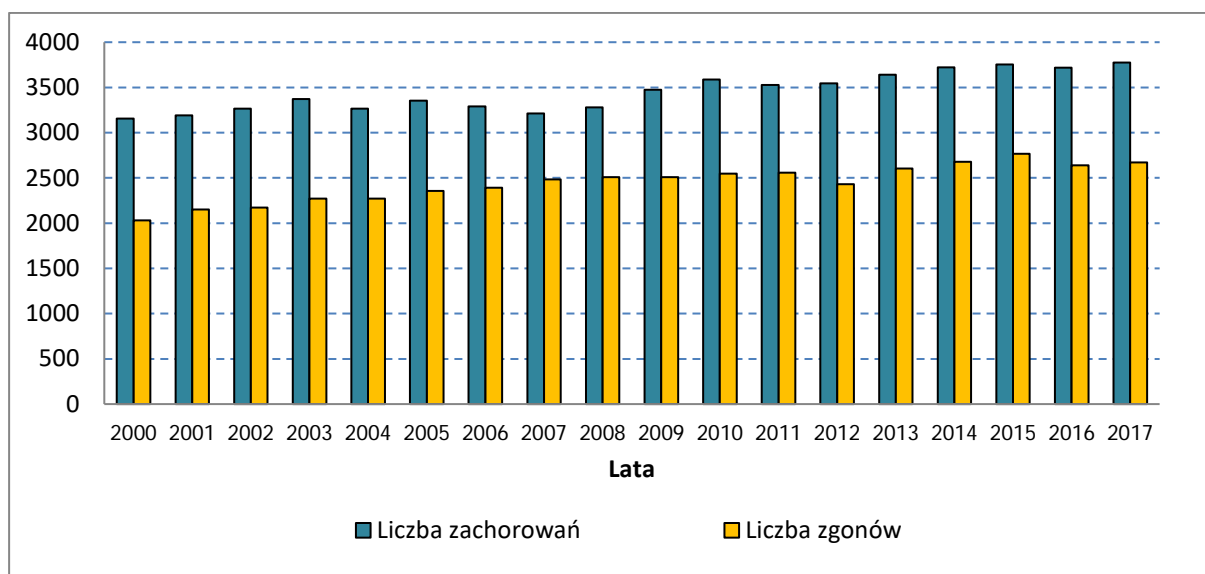
Nowotwory otrzewnej, jak i jajowodu są znacznie rzadziej notowane niż rak jajnika. W USA standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowania na raka otrzewnej wynosi 0,68 na 100 000 chorych, natomiast raka jajowodu - 0,37 na 100 000 osób [62].

2.7.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ W POLSCE

Rak jajnika

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiet rak jajnika stanowił drugą przyczynę zachorowań (po raku trzonu macicy) oraz czwartą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce w 2012 roku [7], [64].

Według danych KRN w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet w 2017 roku wynosiła 3 775, natomiast liczba zgonów wyniosła 2 670. **Standaryzowany (względem populacji światowej) współczynnik zachorowalności na raka jajnika w 2017 roku wyniósł 10,94 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonów 6,31 na 100 000 [64]. Dla porównania, w 2000 roku w Polsce odnotowano 3157 zachorowań i 2032 zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika, a standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów wynosiły odpowiednio 11,19 oraz 6,71, a więc były zbliżone do współczynników raportowanych w roku 2017 [64]. **Z kolei według światowej bazy danych GLOBOCAN, standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika w Polsce, obliczony na rok 2012, wyniósł 13,6 na 100 000 kobiet [7].**



Rysunek 5. Zachorowania i zgony kobiet z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C.56) w Polsce w latach 2000-2017, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [64].

Największą liczbę zachorowań odnotowano w grupie kobiet w wieku 60-64 lat, natomiast zgonów w wieku 65-69 lat. U dzieci i młodych pacjentek, w wieku 0-29 lat, ryzyko zachorowania i zgonu z powodu nowotworu złośliwego jajnika jest najniższe [64].

Tabela 12. Zachorowania i zgony kobiet z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C.56) w Polsce w roku 2017 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [64].

Kategoria	Wiek pacjentek [lata]														
	0-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Zachorowania	20	22	51	55	102	170	269	317	471	627	587	409	337	205	133
Zgony	1	4	1	10	22	56	83	152	302	395	458	362	322	280	222

Prognoza wykonana w raporcie „Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie”, na podstawie danych NFZ z użyciem modelu PREDAAAP wskazuje, że liczba kobiet nowo leczonych na raka jajnika będzie się utrzymywać na stałym poziomie do roku 2030, podczas gdy model prognozowania trendem liniowym w poszczególnych kohortach wiekowych wskazuje, że liczba ta będzie się nieznacznie zmniejszać. Z kolei prognoza wykonana na podstawie danych KRN wskazuje, że liczba nowych zachorowań będzie się zwiększać do 2025 r. z nieznacznym zmniejszeniem współczynnika zachorowalności [7].

Nie odnaleziono dokładanych danych dotyczących chorobowości raka jajnika w Polsce.

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentek objętych opieką zdrowotną z powodu raka jajnika mogą częściowo odpowiadać chorobowości w populacji polskiej. Liczba chorych objętych opieką zdrowotną z powodu raka jajnika w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce

w 2012 r. przekroczyła 20 000, co oznacza blisko 60-procentowy wzrost w porównaniu z rokiem 2005. **Średnio 101,22 na 100 000 kobiet objęto w 2012 r. opieką zdrowotną z powodu raka jajnika.** Uwzględniając te trendy, przewiduje się, że liczba pacjentek objętych opieką zdrowotną z powodu raka jajnika (niezależnie od daty postawienia diagnozy) będzie się zwiększać w ciągu kolejnych 15 lat [7].

Rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Zapadalność na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, za względu na to, że kategorie ICD-10 do których należą te jednostki chorobowe, obejmują także inne nowotwory. Dla rozpoznania opatrzonego kodem C.57 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym rak jajowodu. Liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.57 wynosiła w 2017 roku 136, a liczba zgonów z tego tytułu 200. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,31 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonu - 0,38 [64].

W przypadku rozpoznania opatrzonego kodem C.48 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej. Liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.48 wynosiła w 2017 roku 101, a liczba zgonów z tego tytułu - 114. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,39 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonu - 0,327 [64].

Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości dla raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w Polsce.

Pacjentki z rakiem jajnika i mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* w populacji polskiej

W oparciu o zidentyfikowane dane w populacji polskiej:

- odsetek pacjentek z rakiem jajnika oraz mutacjami germinalnymi *BRCA1* i/lub *BRCA2* wynosi 12,1% [67] - 14,9% [69]; co jest zbieżne z danymi światowymi [150], zgodnie z którymi odsetek chorych z mutacjami germinalnymi BRCA wśród osób z rakiem jajnika wynosi 15%;
- u 82,4% [70] do 100% [69] pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* nowotwór zdiagnozowany był w stadium zaawansowanym (III-IV stopień wg FIGO); niemniej jednak w oparciu o dane ogólnokrajowe, w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika (niezależnie od statusu BRCA) odsetek chorych z nowotworem zdiagnozowanym w stadium zaawansowanym regionalnie bądź uogólnionym wyniósł 62% w 2016 roku [149];
- u 50% [45] do 100% [68] pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* nowotwór cechował się stopniem zróżnicowania G2 i/lub G3;
- wiek w momencie rozpoznania nowotworu w przypadku pacjentek z mutacją *BRCA1/2* był niższy w porównaniu do chorych nie będących nosicielkami wadliwego genu [65], [45], [68], [69], [70];

- u 42,5% [46] - 46,9% [67] pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, a częściową odpowiedź u 45,5% chorych [67].

Odsetek pacjentek z rakiem jajnika i z mutacjami *BRCA1/BRCA2* oraz charakterystyczne cechy tych nowotworów w populacji polskiej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Częstość występowania mutacji *BRCA1/BRCA2* wśród pacjentek z rakiem jajnika w Polsce.

Polska/ region	Lata zbierania danych	Częstość występowania mutacji <i>BRCA1/2</i> (liczba potwierdzonych przypadków/liczba przeanalizowanych chorych)	Cechy nowotworu u pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i>	Inne cechy
Ośrodek w Gdańsku [45]	1997-2002/2003	<i>BRCA1</i> (warianty patologiczne): 9% (18/205) <i>BRCA1/2</i> (warianty niesklasyfikowane): 8,0% (16/205)	- stopień zaawansowania wg FIGO III i IV: 89%; - stopień zróżnicowania G3: 50%	Wiek w momencie rozpoznania: 83% <50 lat vs 34% <50 lat w populacji bez mutacji
Ośrodek w Krakowie [46]	2004-2009	Mutacje <i>BRCA1</i> : brak danych na temat odsetka na tle ogólnej populacji z rakiem jajnika	Spośród pacjentek z zaawansowanym nowotworem: - stopień zróżnicowania G2-G3: 95,8%	Wiek w momencie diagnozy: 38,3% <50 lat. Całkowita odpowiedź na leczenie: 42,5%
Szczecin oraz 15 innych miast [65]	1999-2001	<i>BRCA1</i> (3 najczęstsze mutacje): 13,5% (49/364)	Brak danych	Wiek w momencie diagnozy: 51,4 lata vs 56,2 lata w populacji bez mutacji
18 ośrodków [66]	1996-2003	<i>BRCA1</i> (3 najczęstsze mutacje): 12,3% (75/609)	Brak danych	Brak danych
Ośrodek w Krakowie [67]	2004-2009	<i>BRCA1</i> (germinalne mutacja): 12,1% (66/545)	- stopień zaawansowania wg FIGO III i IV: 89,4%; - stopień zróżnicowania G2-G3: 97,3%	Odpowiedź na leczenie: całkowita: 46,9%; częściowa: 45,5%
Ośrodek w Gdańsku [68]	1994-2004	<i>BRCA1/2</i> (mutacje zarodkowe, szkodliwe): 13,9% (21/151), w tym 81% (n=17) mutacje <i>BRCA1</i> a 19% (n=4) mutacje <i>BRCA2</i>	- stopień zaawansowania wg FIGO III i IV: 84%; - stopień zróżnicowania G2-G3: 100%	Mediana wieku w momencie diagnozy pacjentek z <i>BRCA1</i> : 52,1 lat vs 53,7 lat z <i>BRCA2</i> vs 57,5 w populacji bez mutacji
Ośrodki w Gdańsku i Gdyni [69]	2012-2013	<i>BRCA1/2</i> (warianty szkodliwe): 14,9% (20/134), w tym 80% (n=16) mutacja <i>BRCA1</i> a 20% (n=4) mutacje <i>BRCA2</i>	- stopień zaawansowania wg FIGO III i IV: 100% spośród pacjentek, dla których były dostępne dane (n=11)	Średni wiek w momencie diagnozy: 52 lata vs 62,3 w populacji bez mutacji
Ośrodek w Warszawie [70]	2002-2008	<i>BRCA1</i> (5 najczęstszych mutacji): 13,6% (17/125)	- stopień zaawansowania wg FIGO III i IV: 82,4%; - stopień zróżnicowania G3 i nieokreślony: 58,8%	Wiek w momencie diagnozy: 47 lat vs 56 w populacji bez mutacji
Ośrodek w Kielcach [71]	Brak danych	Mutacje <i>BRCA1</i> (patologiczne): brak danych na temat odsetka w ogólnej populacji z rakiem jajnika (24 przypadki); <i>BRCA1/2</i> testem NGS: brak danych (16 przypadków)	- typ histologiczny: surowiczy dla <i>BRCA1</i> 75%; dla <i>BRCA2</i> 87%; endometrialny: 13%-17%.	Wiek w momencie rozpoznania choroby u pacjentek z <i>BRCA1/2</i> : 51 lat

Dane ogólnościatowe wskazują, że u około 5% pacjentek występują mutacje somatyczne genu BRCA1/2 [138], [150].

Pacjentki z rakiem jajnika i wznową choroby

Szacuje się, że u około 70% chorych na raka jajnika dochodzi do wznowy choroby [108], [109]. W programie lekowym B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”, w ramach którego olaparyb jest stosowany w postaci kapsułek twardych, w pierwszej połowie 2019 roku było leczonych 312 pacjentek. Z kolei w całym 2018 roku liczba ta wynosiła 314 chorych [72].

Tabela 14. Liczba pacjentek stosujących olaparyb w ramach programu lekowego B.80, na podstawie danych z uchwał Rady NFZ w latach 2016-2019 [72].

Rok	Okres zneriania danych	Liczba pacjentek objętych programem*
2019	Dane jedynie za I-II kwartał (połowę roku)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu: 28 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu: 81 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 237 Diagnostyka w ramach programu: 245. Leki w programie lekowym: 312**
2018	Dane za I-IV kwartał (cały rok)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu: 43 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu: 99 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 249 Diagnostyka w ramach programu: 297 Leki w programie lekowym: 314**
2017	Dane za I-IV kwartał (cały rok)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu: 38 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu: 94 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 136 Diagnostyka w ramach programu: 195 215**

*pacjentki o unikalnym, niepowtarzającym się numerze PESEL; **liczba uwzględnia nowe pacjentki w programie jak również kontynuujące leczenie, a także osoby, które dostały minimum 1 dawkę leku, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej rocznej, uśrednionej liczby chorych leczonych olaparybem.

Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).

2.7.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Ocenę strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce przeprowadzono w raporcie „Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce” opracowanym w 2016 roku [73]. Koszty leczenia chorób nowotworowych są wysokie i oddziałują wielokierunkowo: na pacjenta, społeczeństwo i gospodarkę. Pacjenci i ich rodziny ponoszą koszty związane z zakupem leków czy wyrobów medycznych, ponadto w czasie choroby

obniżeniu ulegają dochody, co powoduje zmniejszenie konsumpcji i obniżenie standardu życia. Płatnik publiczny ponosi koszty bezpośrednie związane z profilaktyką nowotworów, diagnostyką, leczeniem, rehabilitacją - w ramach leczenia szpitalnego, ambulatoryjnego i podstawowej opieki zdrowotnej. W przypadku osób aktywnych zawodowo, produktywność osób chorych w pracy jest często obniżona, ze względu na zmęczenie, stres wywołany chorobą, złe samopoczucie, bądź wynika z konieczności przebywania na zwolnieniu lekarskim. W przypadku stwierdzenia niezdolności do pracy osoby chore przechodzą na rentę i otrzymują świadczenie społeczne. Przedwczesny zgon również prowadzi do utraty produkcji, jaka byłaby wytworzona, gdyby osoba była zdrowa i pracowała [73].

Tabela 15. Koszty bezpośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [73].

Rok	2010	2011	2012	2013	2014
Koszty bezpośrednie	97 468 000 zł	81 342 000 zł	78 543 000 zł	84 332 000 zł	90 483 000 zł

Najwyższe koszty bezpośrednie związane z nowotworami złośliwymi jajnika (C.56) odnotowano w 2010 roku i wynosiły one ponad 97 mln zł, natomiast w roku 2014 uległy obniżeniu do 90 mln zł.

W analizie kosztów pośrednich związanych z nowotworem złośliwym jajnika uwzględniono 6 składowych: absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm opiekunów nieformalnych, prezenteizm opiekunów nieformalnych, niepełnosprawność i przedwczesne zgony [73]. Zestawienie kosztów pośrednich w latach 2010-2014 zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Koszty pośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [73].

Rok	2010	2011	2012	2013	2014
Absenteizm chorych	66 875 186,94 zł 0,0046% PKB	77 362 230,49 zł 0,0049% PKB	85 817 183,06 zł 0,0053% PKB	90 088 271,95 zł 0,0054% PKB	98 577 240,99 zł 0,0057% PKB
Prezenteizm chorych	28 086 569,51 zł 0,0019% PKB	25 032 356,04 zł 0,0016% PKB	24 454 512,43 zł 0,0015% PKB	23 297 264,13 zł 0,0014% PKB	21 764 498,81 zł 0,0013% PKB
Absenteizm opiekunów nieformalnych	269 914,22 zł 0,0000% PKB	313 914,71 zł 0,0000% PKB	335 385,43 zł 0,0000% PKB	344 564,07 zł 0,0000% PKB	383 994,33 zł 0,0000% PKB
Prezenteizm opiekunów nieformalnych	72 300 511,93 zł 0,0050% PKB	77 699 257,63 zł 0,0050% PKB	81 129 106,23 zł 0,0050% PKB	81 991 211,14 zł 0,0050% PKB	83 188 947,88 zł 0,0048% PKB
Niepełnosprawność*	132 599 486,33 zł 0,0092% PKB	136 600 901,52 zł 0,0087% PKB	151 322 295,82 zł 0,0078% PKB	173 347 107,51 zł 0,0075% PKB	174 535 458,34 zł 0,0078% PKB
Przedwczesne zgony	306 132 594,07 zł 0,0212% PKB	298 779 499,74 zł 0,0191% PKB	291 989 298,42 zł 0,0197% PKB	309 798 676,42 zł 0,0180% PKB	331 705 965,33 zł 0,0181% PKB
SUMA	606 224 262,99 zł 0,420% PKB	615 788 160,13 zł 0,0393% PKB	635 047 781,40 zł 0,390% PKB	678 867 095,22 zł 0,0410% PKB	710 156 105,59 zł 0,0413% PKB

PKB – produkt krajowy brutto; *koszty niepełnosprawności chorych oznaczające przejście na rentę.

Nieobecność w pracy osób chorych na nowotwór złośliwy jajnika prowadziła do niewytworzenia produkcji, której wartość w latach 2010-2014 wzrosła do 98 577 240 w roku 2014. W przypadku prezenteizmu, wartość utraconej produktywności wynosiła w 2014 roku 21 764 498 zł, a więc obniżyła się o 22,5% w stosunku do roku 2010. Z kolei koszty absenteizmu i prezenteizmu opiekunów formalnych zwiększyły się na przestrzeni lat 2010- 2014 roku i finalnie wyniosły odpowiednio 383 994 zł (wzrost o 42,3%) oraz 83 188 947 zł (wzrost o 15,1%). Koszty gospodarcze niepełnosprawności chorych z nowotworem złośliwym jajnika, związane z przejściem na rentę wzrosły o 31,7% od roku 2010, osiągając wartość 174 535 458 zł w roku 2014. Tendencję do zwiększenia zaobserwowano również w przypadku kosztów związanych z przedwczesnymi zgonami, które oszacowano na 309 798 676 zł w 2014 roku (wzrost o 8,4% w stosunku do 2010 roku) [73].

W zakresie wpływu diagnozy nowotworu złośliwego jajnika (C.56) na finanse publiczne w Raporcie [73] oceniano poniesione koszty związane z rentami, zasiłkami chorobowymi, świadczeniami rehabilitacyjnymi, rehabilitacją leczniczą, rentami socjalnymi, utraconymi dochodami z PIT, CIT, akcyzy, VAT, utraconymi składkami na ubezpieczenie społeczne oraz zdrowotne. We wszystkich analizowanych obszarach, za wyjątkiem utraconych dochodów CIT, koszty wzrosły w latach 2010-2014 (Tabela 17).

Tabela 17. Koszty w zakresie finansów publicznych poniesione w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [73].

Rok	2010	2011	2012	2013	2014
Renty	27 670 500,00 zł	27 902 300,00 zł	27 629 200,00 zł	32 749 200,00 zł	24 802 000,00 zł
Zasiłki chorobowe	9 802 300,00 zł	10 822 300,00 zł	11 890 100,00 zł	12 744 500,00 zł	12 663 900,00 zł
Świadczenia rehabilitacyjne	2 667 000,00 zł	3 860 500,00 zł	5 728 100,00 zł	6 487 100,00 zł	7 875 100,00 zł
Rehabilitacja lecznicza	2 300,00 zł	2 700,00 zł	3 300,00 zł	0 zł	5 700,00 zł
Renty socjalne	385 500,00 zł	381 300,00 zł	381 700,00 zł	462 600,00 zł	472 000,00 zł
Utracone dochody PIT	26 755 400,00 zł	26 619 800,00 zł	27 724 300,00 zł	30 170 300,00 zł	31 947 600,00 zł
Utracone dochody CIT	12 560 600,00 zł	12 145 900,00 zł	12 194 300,00 zł	12 361 400,00 zł	12 433 200,00 zł
Utracone dochody z akcyzy	23 265 500,00 zł	23 121 600,00 zł	23 439 200,00 zł	24 788 400,00 zł	25 719 800,00 zł
Utracone dochody VAT	45 429 600,00 zł	46 277 000,00 zł	46 415 400,00 zł	48 520 900,00 zł	49 978 900,00 zł
Utracone składki na ubezpieczenie zdrowotne	23 197 700,00 zł	23 064 800,00 zł	23 641 400,00 zł	25 335 800,00 zł	26 608 700,00 zł
Utracone składki na ubezpieczenie społeczne	72 569 400,00 zł	75 393 200,00 zł	80 954 200,00 zł	89 203 500,00 zł	94 076 400,00 zł

Zgodnie z szacunkami innego raportu „Zielona Księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie” Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, w latach 2005–2012 wydatki NFZ na leczenie raka jajnika w pierwszym roku terapii wzrosły prawie o 60%. W skali kraju średni wydatek przypadający na osobę w pierwszym roku terapii wyniósł 16,4 tys. zł w 2012 r. W skali roku wydatki NFZ na leczenie wszystkich chorych na raka jajnika oszacowano na blisko 153 mln w ujęciu kasowym (wydatki na świadczenia związane z diagnostyką i leczeniem raka jajnika poniesione w danym roku kalendarzowym, niezależnie od terminu postawienia diagnozy) w 2012 roku, co stanowi kwotę (nominalnie) 2-krotnie wyższą od notowanej w 2005 r. Jednocześnie, w odniesieniu do roku 2012, przewiduje się wzrost wydatków NFZ na leczenie raka jajnika do roku 2030 (w wartościach realnych) o 27–34% [7].

Podsumowując, rak jajnika, pomimo, że należy do chorób stosunkowo rzadkich, generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne. Koszty pośrednie związane z rakiem jajnika są kilkukrotnie wyższe od kosztów bezpośrednich, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych.

2.8. METODY LECZENIA RAKA JAJNIKA

Leczenie raka jajnika opiera się przede wszystkim na zastosowaniu zabiegu chirurgicznego oraz chemioterapii [4], [18]. Podejście terapeutyczne w raku jajnika powinno opierać się na założeniu, że spodziewany zysk w wyniku leczenia powinien zawsze przeważać nad przewidywanymi działaniami niepożądanymi. Z tego powodu postępowanie terapeutyczne w odniesieniu do pacjentek leczonych po raz pierwszy z powodu raka jajnika, w sytuacji, gdy prawdopodobieństwo wyleczenia jest duże, jest znacznie bardziej agresywne niż ma to miejsce w przypadku leczenia nawrotów choroby. Wznowę nowotworu jajnika powinno traktować się jako proces (stan) przewlekły [18].

Leczenie chirurgiczne

Standardem postępowania w przypadku pierwszego rzutu raka jajnika jest zastosowanie zabiegu chirurgicznego, którego celem jest potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz całkowita lub optymalna resekcja nowotworu [4], [6], [18], [28], [27]. Wyróżnia się następujące typy leczenia chirurgicznego:

- operację cytoredukcyjną – usunięcie maksymalnej masy guza pierwotnego i ognisk przerzutowych,
- operację odroczoną (ang. *interval cytoreductive surgery*) – zabieg przeprowadzany po zastosowaniu krótkiego cyklu chemioterapii indukcyjnej (zazwyczaj 3-4 cykli), który pozwala na usunięcie znacznej masy nowotworu, a zarazem zwiększa szanse na skuteczność pooperacyjnej chemioterapii;

- wtórną operację cytoredukcyjną (ang. *secondary cytoreductive surgery*) - przeprowadzaną u chorych, u których po zakończeniu uzupełniającego leczenia stwierdza się ogniska przetrwałej choroby nowotworowej;
- operację drugiego wglądu (ang. *second look surgery*) mającą na celu weryfikację uzyskanej odpowiedzi na leczenie;
- operację paliatywną (ang. *palliative secondary surgery*) przeprowadzaną u chorych z objawami progresji choroby, które zagrażają bezpośrednio życiu (np. w przypadku wystąpienia niedrożności jelit) [18], [49].

Założeniem operacji cytoredukcyjnej jest usunięcie jak największej masy nowotworu, co pozwala na złagodzenie lub usunięcie dolegliwości bólowych związanych z masą guza. Wyniki operacji cytoredukcyjnej mają podstawowy wpływ na skuteczność leczenia systemowego. W przypadku całkowitej cytoredukcji usunięte zostają wszystkie makroskopowe ogniska nowotworu, jednakże nie zawsze jest to możliwe, szczególnie w przypadku zaawansowanej choroby. Określenia optymalna i suboptymalna cytoredukcja odnoszą się do średnicy największego ogniska nowotworu przetrwałego po operacji cytoredukcyjnej. Wielkość zmiany przetrwałej wynosząca najwyżej 1 cm odpowiada optymalnemu zmniejszeniu masy nowotworu, zaś przekraczająca 1 cm – redukcji suboptymalnej. Następująca po zabiegu chemioterapia działając na chorobę resztkową, daje lepsze rezultaty i poprawia skuteczność leczenia [28], [49], [74].

W niskich stopniach zaawansowania I–IIA leczenie chirurgiczne obejmuje:

- obustronne usunięcie przydatków;
- całkowite wycięcie macicy;
- wycięcie sieci większej;
- pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego;
- pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej;
- wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej [27].

W przypadku młodych, nieposiadających dzieci kobiet z rozpoznaniem choroby we wczesnym stadium zaawansowania oraz chcących zachować zdolność do prokreacji, zabieg chirurgiczny może zostać ograniczony do jednostronnego usunięcia chorego jajnika z jajowodem. Leczenie oszczędzające jest rozsądną alternatywą postępowania w tej grupie pacjentek, a przeżycia chorych w porównaniu z radykalną chirurgią są korzystne [6].

Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje resekcje macicy wraz z przydatkami i siecią wraz z resekcjami narządów zajętych przez nowotwór. W czasie zabiegu operacyjnego usuwane są również powiększone węzły chłonne zaotrzewnowe [18].

W przypadku braku możliwości uzyskania optymalnej cytoredukcji należy u części chorych rozważyć przeprowadzenie operacji odroczonej po 3 lub 4 kursach chemioterapii (chemioterapia neoadjuwantowa), a następnie kontynuować chemioterapię (do zaplanowanej liczby podań). Postępowanie takie zaleca się w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie związkami chemioterapeutycznymi [18].

Radioterapia

Znaczenie radioterapii jest ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (np. przerzutów do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych czy układu kostnego) [18].

Chemioterapia

W przypadku zaawansowanego raka jajnika podstawową formą terapii jest chemioterapia w postaci 6 cykli [28]. Chemioterapia nie jest rekomendowana u chorych w bardzo wczesnym stopniu zaawansowania choroby (stopień IA wg FIGO) i z wysokim lub średnim stopniem zróżnicowania nowotworu (G1, G2) oraz pełnym protokołem chirurgiczno-patologicznym. Dodatkowo nie zaleca się stosowania terapii cytotoksycznej u osób, u których spodziewane ryzyko jest wyższe niż możliwe do uzyskania korzyści [18].

Chemioterapia pierwszej linii w raku jajnika opiera się głównie na skojarzonym podawaniu analogów platyny (cisplatyna, karboplatyna) i paklitakselu w różnym dawkowaniu w zależności od stopnia zaawansowania choroby [18], [28], [49]. Opcje chemioterapii pierwszej linii w raku jajnika w zależności od stopnia zaawansowania choroby zaprezentowano w poniższej tabeli. Standardem postępowania jest dwulekowy schemat: paklitaksel w dawce 175 mg/m² w 3-godzinny wlew i karboplatyna w dawce zależnej od AUC, podawane dożylnie pierwszego dnia 21-dniowego cyklu (przez 6 kolejnych cykli) [18].

Tabela 18. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [18].

Stopień zaawansowania wg FIGO		Schemat chemioterapii
I	A/B G1	Obserwacja*
I	A/B G2 i G3/C	Paklitaksel 175 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań
II-IV - standard		Paklitaksel 175 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań
II-IV - alternatywy		Paklitaksel 135 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniu 2. lub Paklitaksel 80 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań lub Paklitaksel 60 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 <i>i.v.</i> (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań lub Docetaksel 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna <i>i.v.</i> AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Stopień zaawansowania wg FIGO	Schemat chemioterapii
II-IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm	Paklitaksel 135 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m ² <i>i.p.</i> w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m ² <i>i.p.</i> w dniu 8. co 21 dni – 6 podań
III z wielkością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane	Paklitaksel 175 mg/m ² <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)**

i.v. – podanie dożylnie; FIGO – Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*); AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (ang. *Area Under the Curve*); * Możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania; typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3; ** Polski program leczenia bewacyzumabem wymaga wykazania wielkości pozostawionej masy resztkowej w protokole operacyjnym oraz wykonania tomografii komputerowej po zabiegu operacyjnym celem kwalifikacji.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że zarówno cisplatynę jak i karboplatynę cechuje podobna skuteczność terapeutyczna, jakkolwiek karboplatyna charakteryzuje się lepszą tolerancją i wygodniejszym sposobem podawania [18], [49]. Z kolei stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych.

W Polsce pacjentki:

- z nowo rozpoznaną chorobą w IV stopniu zaawansowania, III stopniu z wielkością zmian resztkowych po zabiegu cytoredukcyjnym o średnicy >1 cm, mogą być leczone trójlekowym schematem chemioterapii obejmującym podanie paklitakselu, karboplatyny oraz bewacyzumabu, a następnie otrzymać terapię konsolidującą z zastosowaniem bewacyzumabu w ramach programu lekowego B.50 [77];
- jedynie z nawrotowym, platynowrażliwym, zaawansowanym rakiem jajnika, raka jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją *BRCA*, otrzymują refundowany w ramach terapii podtrzymującej olaparyb w postaci kapsułek twardej, w ramach programu lekowego B.80 [77].

W przypadku pozostałych pacjentek, po osiągnięciu remisji choroby, nie stosuje się żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego; zalecana jest natomiast uważna obserwacja oraz regularna kontrola [18].

Najnowsze międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez NICE [82], NCCN [84], NCI [85], ESMO [89] zalecają stosowanie terapii podtrzymującej olaparybem już u pacjentek z nowozdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją *BRCA*.

Leczenie nawrotów choroby

Pomimo, że większość pacjentek (>70%) odpowiada na zastosowane leczenie pierwszej linii, w zaawansowanym nowotworze jajnika mediana czasu do progresji utrzymuje się na poziomie 18 miesięcy [33]. Obecnie dostępne metody tylko w wyjątkowych przypadkach pozwalają na całkowite wyleczenie, dlatego nawrót raka jajnika traktuje się jako chorobę przewlekłą. Celem terapii jest wtedy łagodzenie objawów choroby oraz wydłużenie czasu do progresji lub kolejnej wznowy [18].

Wtórny zabieg chirurgiczny można rozważyć w przypadku:

- wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii [27],
- braku płynu w jamie brzusznej [18], [27],
- potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany [27],
- dobrego stanu ogólnego [18], [27].

Istotny wpływ na wydłużenie przeżycia mają jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję [18], [27].

Wybór chemioterapii w II linii jest uzależniony od wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Kategorie chorych są wyznaczone na podstawie efektów leczenia I linii oraz od czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia I linii do nawrotu choroby [18], [27]. Jedynie u 3,7% pacjentek wznowa następuje po 60-120 miesiącach od zakończenia leczenia I linii [18].

Tabela 19. Kategorie chorych w zależności od wrażliwości na terapię pochodnymi platyny w leczeniu I linii oraz efekty terapii [18], [27].

Kategoria chorych	Charakterystyka	Odsetek chorych*
Platynoniewrażliwi	Progresja nowotworu podczas I linii leczenia	5,3%
Platynooporni	Nawrót do 6 miesięcy od zakończenia leczenia I linii	17,2%
Częściowo platynowrażliwi	Nawrót w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia I linii leczenia	22,7%
Platynowrażliwi	Nawrót po 12 miesiącach od zakończenia terapii I linii	33,5%

*w publikacji źródłowej wskazane odsetki nie sumują się do 100% i nie wskazano, z jakiego powodu.

W przypadku chorych platynoopornych rokowanie jest niekorzystne; nie wykazano wyższej skuteczności chemioterapii wielolekowej nad monoterapią.

Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na związkach platyny znacznie wydłuża czas do progresji choroby.

U pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2* w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie ≥ 2 liniami chemioterapii można rozważyć zastosowanie rukaparybu w monoterapii lub po 3 lub więcej liniach - monoterapii olaparybem [18], przy czym należy zaznaczyć, że przytoczone wytyczne praktyki klinicznej w Polsce pochodzą z 2017 roku i nie odzwierciedlają aktualnie zarejestrowanego wskazania dla rukaparybu [148] i olaparybu w Unii Europejskiej [2]. Olaparyb w monoterapii (ale nie jako leczenie podtrzymujące), w leczeniu pacjentek z mutacjami BRCA po 3 lub więcej liniach chemioterapii jest zarejestrowany jedynie przez FDA [96]. Z kolei rukaparyb jest aktualnie zarejestrowany w Unii Europejskiej w terapii pacjentek z nowotworem wrażliwym na związki platyny [148].

Chemioterapia w przypadku nawrotów w pacjentów platynowrażliwych oparta jest na reindukcji z wykorzystaniem wielolekowych schematów uwzględniających pochodne platyny. Schematy złożone są

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



skuteczniejsze od monoterapii. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następującym podawaniem tego leku w ramach terapii konsolidującej wydłuża czas wolny od progresji choroby [18].

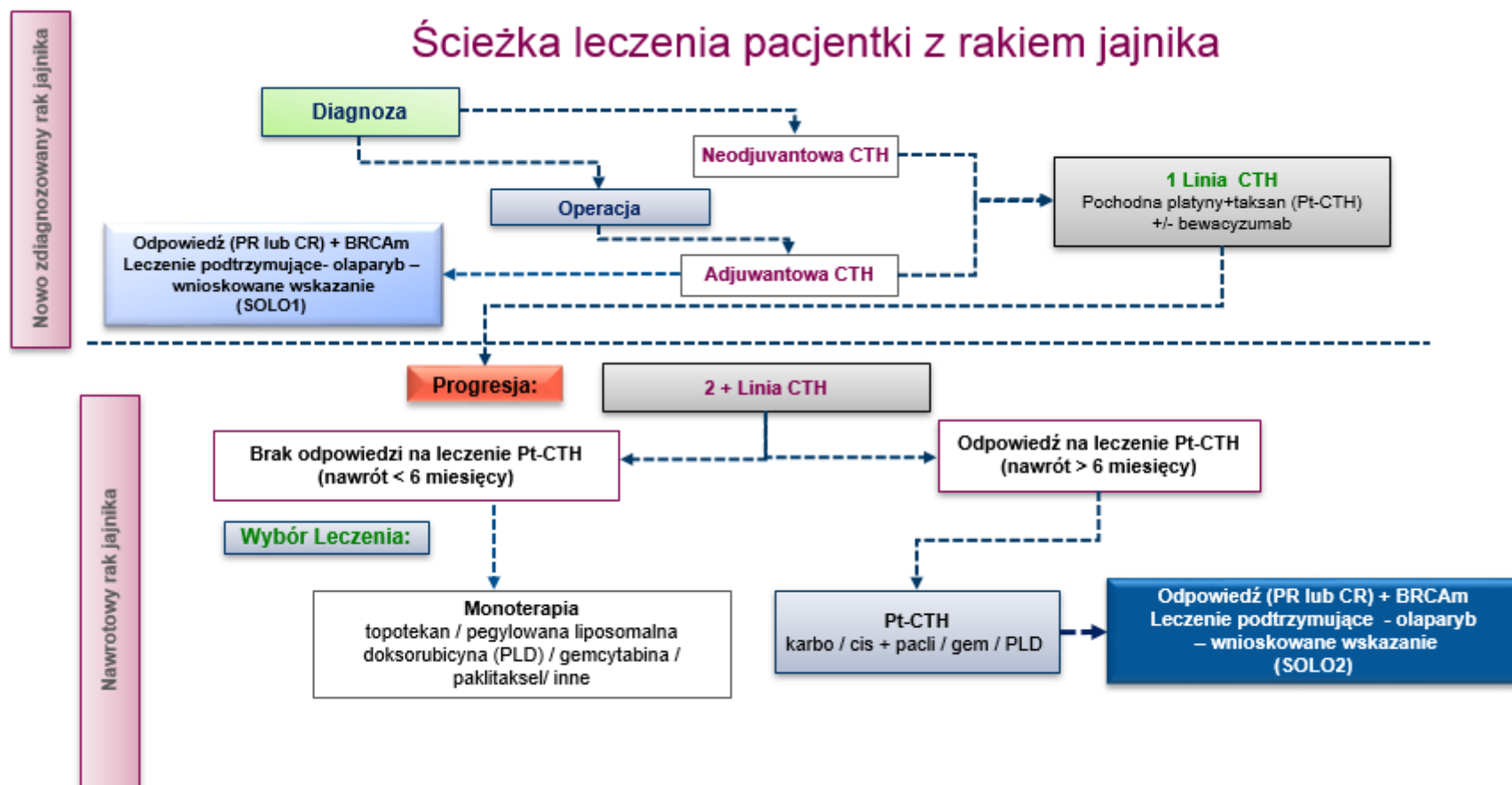
Dobór cytostatyków w zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny do wystąpienia nawrotu choroby, zgodnie z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii [18].

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia
Pierwotna niewrażliwość Platynooporność	Udział w badaniach klinicznych Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) Topotekan Gemcytabina Paklitaksel w rytmie co 7 dni PLD lub topotekan lub +paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab
Częściowa wrażliwość na platynę Wrażliwość na platynę	Udział w badaniach klinicznych Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina Karboplatyna+PLD Karboplatyna+gemcytabina+bewacyzumab Karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab Karboplatyna w monoterapii

PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna.

W grupie pacjentek z wysokodojrzałym rakiem surowiczym po operacji i chemioterapii, zastosowanie leczenia podtrzymującego z udziałem leków hormonalnych (głównie inhibitorów aromatazy) istotnie wydłuża czas do progresji choroby [18].



Rysunek 6. Uproszczona ścieżka leczenia pacjentki z rakiem jajnika – opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [78], [88]. CTH – chemioterapia; PR – częściowa odpowiedź na leczenie, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna, karbo- karboplatyna, cis – cisplatyna, pacli – paklitaksel, gem - gemcytabina.

U pacjentek z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* po leczeniu nawrotu platynowrażliwego raka z zastosowaniem pochodnej platyny, w sytuacji osiągnięcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie, zastosowanie opalarybu w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego, wydłuża czas do progresji choroby [18]. Takie postępowanie jest obecnie wymieniane we wszystkich najnowszych wytycznych praktyki klinicznej - PTOK 2016 [79], BGCS 2017 [81], NICE 2019 [82], NCCN 2019 [84], ESMO 2016-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], NCI 2018 [85], CCO 2017 [87], PTGO 2017 [78].

2.8.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII

Monitorowanie pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej jest niezbędne zarówno w trakcie leczenia (dla oceny efektów terapii oraz pod kątem wystąpienia działań niepożądanych), jak również po jego zakończeniu, z uwagi na wysokie ryzyko nawrotów tego typu nowotworów.

Ocenę wyników leczenia należy przeprowadzić 4 tygodnie po zakończeniu terapii I linii. Zaleca się wykonanie:

- badania przedmiotowego i podmiotowego;
- badania ginekologicznego *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy zastosowaniu wzierników ginekologicznych;
- badanie USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- oznaczenie stężeń antygenów nowotworowych;
- prześwietlenie lub tomografię komputerową klatki piersiowej;
- tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy.

Po wykonaniu badań obrazowych oraz stężenia markerów nowotworowych, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników leczenia zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), zaprezentowanymi w poniższych tabelach [18], [75].

Tabela 21. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [75].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
Odpowiedź częściowa (PR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

Tabela 22. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [75].

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

a) Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.

Tabela 23. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [75].

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	Nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR
PR	Nie-PD	Nie	PR
SD	Nie-PD	Nie	SD
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Systematyczna kontrola po zakończeniu leczenia umożliwia wykrycie wczesnej wznowy choroby nowotworowej i rozpoczęcie kolejnej linii terapii [18].

Tabela 24. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [76].

Kategoria chorych	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Nabłonkowe nowotwory jajnika i jajowodu		
Stopień FIGO I-IV	<ul style="list-style-type: none"> - Podmiotowe i przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, badaniem <i>per rectum</i> oraz przezpochwowym USG - Antygen CA125 - Badania obrazowe - Zalecana konsultacja genetyczna, jeżeli nie została wcześniej przeprowadzona 	<ul style="list-style-type: none"> Co 3 mies. w pierwszych 2 latach; co 3-6 mies. w 3. roku, co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies. - Po dyskusji z chorą, razem z badaniem - Jedynie w sytuacji wskazań klinicznych - W chwili rozpoczęcia obserwacji lub powtórnie w momencie wystąpienia nowego zachorowania w rodzinie

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.80 [77], w celu monitorowania leczenia podtrzymującego olaparibem u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub rakiem otrzewnej z mutacją w genie *BRCA*, wykonywane są następujące badania:

- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych – nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; przy wzroście

stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach - przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;

- oznaczenie stężenia CA125 – nie rzadziej niż co 1 miesiąc;
- pozostałe badania w zależności od wskazań klinicznych;
- ocenę progresji choroby - na podstawie kryteriów RECIST;

a ponadto:

- morfologię krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny w surowicy;
- oznaczenie aktywności transaminaz (AST, ALT);
- inne badanie w razie wskazań klinicznych.

2.8.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2020 roku [77], w Polsce w terapii raka jajnika (C.56), raka jajowodu (C.57) i pierwotnego raka otrzewnej (C.48) refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w Tabeli 25.

Tabela 25. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka jajnika (C.56), raka jajowodu (C.57) i pierwotnego raka otrzewnej (C.48), z podziałem na kategorię dostępności [77].

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
<p>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)</p>	<p>Rozpoznanie C.56 Bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, tiotepa, topotekan (doustnie; wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina.</p> <p>Rozpoznanie C.57 Bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina.</p> <p>Rozpoznanie C.48 Bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel, tiotepa, topotekan (wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina.</p>
<p>Leki stosowane w ramach programów lekowych (część B) (poziom refundacji 100%)</p>	<p>Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C.56, C.57, C.58)”</p> <p>Bewacyzumab – w skojarzeniu z karboplatyną i paklitaksem. Podstawowe kryteria włączenia: histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm; niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna.</p> <p>Program lekowy B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego, platynowrażliwego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”</p> <p>Olaparyb – w monoterapii, w postaci <u>kapsułek twardych</u> (50 mg). Podstawowe kryteria włączenia: histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub w <i>BRCA2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej); chore platynowrażliwe (nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę), obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST).</p>

Aktualnie, w ramach terapii podtrzymującej nawrotowego, surowiczego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie *BRCA1*

i/lub *BRCA2*, u pacjentek, które otrzymały wcześniej co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny (z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie) refundowany jest olaparyb (Lynparza®) w postaci kapsułek twardych (50 mg). **Wnioskowana interwencja, tj. olaparyb (Lynparza®), w postaci tabletek powlekanych nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [77]**, jednakże w grudniu 2019 roku uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości [152] i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [153], dotyczącą zasadności finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania².

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej opublikowane po 2010 roku.

² Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x). Doprecyzowano także informacje dot. rozpoznania: mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu *BRCA1*, liczne łagodne polimorfizmy w genie *BRCA2*, zaawansowanie III/IV wg FIGO.

Tabela 26. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stan na wrzesień 2019).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Wytyczne polskie		
Polska Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) [18], [78]	2015; aktualizacja - 2017	<p>Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii możliwe jedynie u chorych w stopniu zaawansowania IA lub IB (wg FIGO), stopniu różnicowania G1, G2, po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Chemioterapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chore w stopniu I wg FIGO - pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel) – 3 do 6 cykli; - chore w stopniu IIB-IV wg FIGO - pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel) - 6 cykli; - chore w stopniu IV, chore w III stopniu z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz chore nieoperacyjne – bewacyzumab w skojarzeniu z standardową chemioterapią (paklitaksel+karboplatyna), a następnie leczenie konsolidujące bewacyzumabem w monoterapii (w grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych). <p>Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia I linii, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie II i kolejnych linii (leczenie nawrotów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie operacyjne – jeżeli możliwe jest wykonanie całkowitej cytoredukcji; - chemioterapia: <p>a) pacjentki z nowotworem platynoopornym – topotekan, gemcytabina, paklitaksel, pegylowana lizosomalna doksorubicyna lub topotekan lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab, udział w badaniach klinicznych;</p> <p>b) pacjentki z nowotworem platynowrażliwym: karboplatyna/cisplatyna+paklitaksel, karboplatyna/cisplatyna+gemcytabina, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD), karboplatyna+gemcytabina+bewacyzumab, karboplatyna w monoterapii, karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab.</p> <p>Nosiciele mutacji <i>BRCA1/2</i> w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rukaparybu w monoterapii lub w ramach leczenia podtrzymującego po 3 lub więcej liniach leczenia - olaparybem w monoterapii** .[od 2016 roku w Polsce obowiązuje program lekowy B.80, w ramach którego pacjentki leczone są olaparybem w postaci kapsułek twardych, w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego po min. 2 liniach terapii, a więc na wcześniejszym etapie leczenia, niż podano w wytycznych].</p> <p>U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji <i>BRCA1/2</i>, zastosowanie niraparybu w ramach leczenia podtrzymującego istotnie wydłuża czas do progresji</p> <p>Leczenie podtrzymujące w grupie pacjentek z wysoko dojrzałym surowiczym rakiem jajnika - leczenie hormonalne (głównie przy zastosowaniu inhibitorów aromatazy).</p>
		Polska

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) [79]</p>		<p>Decyzje o leczeniu operacyjnym oraz chemioterapii powinien podjąć interdyscyplinarny zespół, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania nowotworu.</p> <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa i terapia antyangiogenna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – głównie w III stopniu zaawansowania; leczenie biologiczne lekami antyangiogennymi zgodnie z programem lekowym w stopniu zaawansowania III i IV; <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – 3 cykle; - chore z rakiem platynowrażliwym typu II zwykle kwalifikują się po tym czasie do optymalnej cytoredukcji; u chorych z progresją lub stabilizacją choroby – kolejne 3 cykle + rozważenie zmiany cytostatyków. <p><u>Chemioterapia po operacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie kwalifikuje się chorych w stopniu FIGO IA i IB, stopniu zróżnicowania G1 i G2; - standardowo – 6 cykli oraz ewentualne leczenie antyangiogenne. <p>Każda chora po zakończonym leczeniu raka jajnika powinna być poddana kontroli onkologicznej w ośrodku, w którym była leczona (przez okres 5 lat).</p> <p>Chore z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika powinny mieć wykonane badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach <i>BRCA</i>. Dnia 1 września 2016 roku wprowadzono program lekowy umożliwiający zastosowanie w platynowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinálną lub somatyczną leczenia biologicznego inhibitorem PARP.</p>
<p>Polska Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [27]</p>	<p>2013</p>	<p>Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia.</p> <p>Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii możliwe jedynie u chorych w stopniu zaawansowania IA lub IB (wg FIGO) i stopniu zróżnicowania G1, po pełnej ocenie stopnia zaawansowania.</p> <p><u>Chemioterapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chore w stopniu I wg FIGO - pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel) – 3 do 6 cykli lub pochodna platyny w monoterapii (6 cykli); <ul style="list-style-type: none"> - chore w stopniu II-IV wg FIGO - pochodne platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel) - 6 cykli; - chore w stopniu IV, chore w III stopniu z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz chore nieoperacyjne – bewacyzumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (paklitaksel+karboplatyna), a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii. <p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku, gdy przeprowadzenie pierwotnego zabiegu operacyjnego umożliwiające uzyskanie całkowitej lub optymalnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu wg FIGO jest niemożliwe - wstępna neoadjuwantowa chemioterapia wg typowego schematu z paklitaksem i karboplatyną. <p>Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Leczenie II i kolejnych linii (leczenie nawrotów):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie operacyjne – można rozważyć w przypadku wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii, braku płynu w jamie brzusznej oraz potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany. Istotny wpływ na wydłużenie przeżycia mają jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję. <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> a) chore z nowotworem platynoopornym – udział w badaniach klinicznych, liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, paklitaksel; b) chore z nowotworem platynowrażliwym – paklitaksel+karboplatyna; gemcytabina+karboplatyna; liposomalna doksorubicyna+karboplatyna; karboplatyna w monoterapii; - w leczeniu nawrotów platynowrażliwych i platynoopornych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do czasu wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności wyduża przeżycie wolne od progresji choroby. <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w terapii podtrzymującej u chorych z rakiem jajnika z mutacją w genie <i>BRCA</i>.</p>
Wytyczne międzynarodowe		
<p>Stany Zjednoczone</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [84]</p>	<p>2019</p>	<p>Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia. Leczenie chirurgiczne - we wszystkich stopniach zaawansowania choroby.</p> <p><u>Chemioterapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stopień zaawansowania Ia lub Ib; stopień zróżnicowania 2 (rak surowiczy/endometrialny) lub niski stopień zróżnicowania (3); stopień zaawansowania Ic – chemioterapia taksanem/karboplatyną (paklitaksel lub docetaksel+karboplatyna, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, paklitaksel+karboplatyna+bewacyzumab a następnie terapia podtrzymująca bewacyzumabem) – 3 do 6 cykli; - stopień zaawansowania II, III, IV – chemioterapia taksanem+karboplatyną – 6 cykli. - chemioterapia neoadjuwantowa - w razie potrzeby, z zastosowaniem ww. schematów. <p><u>Leczenie podtrzymujące po chemioterapii I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> (germinalnymi lub somatycznymi), niezależnie od stosowania bądź niestosowania wcześniej bewacyzumabu w ramach chemioterapii I linii. <p><u>Leczenie nawrotów choroby (II i kolejnych linii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozważenie kolejnej operacji cytoredukcyjnej, - pacjentki z nowotworem platynowrażliwym (PFI >6miesiący) - chemioterapia oparta na pochodnych platyny – karboplatyna, karboplatyna+docetaksel, karboplatyna+gemcytabina+bewacyzumab, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, karboplatyna+paklitaksel, cisplatyna, cisplatyna+gemcytabina, bewacyzumab, olaparyb, rukaparyb; - pacjentki z nowotworem platynoopornym (PFI <6 miesięcy) – docetaksel, gemcytabina, etopozyd, liposomalna doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna+bewacyzumab, paklitaksel+bewacyzumab, topotekan, topotekan+bewacyzumab; bewacyzumab, olaparyb, rukaparyb; - w populacji chorych, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem należy kontynuować bewacyzumab w terapii konsolidującej;

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p>Wielka Brytania</p> <p>NICE [82]</p>	<p>2018 Aktualizacja 2019</p>	<p>- rozważenie terapii podtrzymującej niraparybem, rukaparybem lub olaparybem (tabletki, a wcześniej kapsułki) po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie (dla pacjentek, które otrzymały 2 lub więcej linii chemioterapii opartej na związkach platyny).</p> <p>Stopień zaawansowania I raka jajnika: - leczenie chirurgiczne; - nie zaleca się chemioterapii adjuwantowej pacjentkom ze stopniem zaawansowania I (Ia lub Ib, stopień zróżnicowania 1 lub 2); - u chorych w stopniu I i grupie wysokiego ryzyka (stopień zróżnicowania 3 lub stopień zaawansowania Ic) zaleca się chemioterapię adjuwantową – 6 cykli karboplatyny.</p> <p>Stopień zaawansowania II-IV raka jajnika: - leczenie chirurgiczne a następnie chemioterapia;</p> <p><u>Chemioterapia I linii:</u> - paklitaksel+pochodna platyny; pochodna platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w monoterapii.</p> <p><u>Chemioterapia II linii:</u> - paklitaksel+pochodna platyny lub paklitaksel w monoterapii; - pegylowana liposomalna doksorubicyna w monoterapii; - pegylowana liposomalna doksorubicyna + pochodna platyny.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące – nowo zdiagnozowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej</u> - olaparyb – pacjentki z rakiem niskozróżnicowanym, zaawansowanym rakiem (III lub IV wg FIGO) z mutacją genu <i>BRCA</i>, z odpowiedzią na I linię chemioterapii opartą na związkach platyny.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące – nawrotowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej:</u> - niraparyb – pacjentki z germinalną mutacją genu <i>BRCA</i>, po 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub bez germinalnej mutacji genu <i>BRCA</i> i 2 lub więcej kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny; - olaparyb – pacjentki z mutacją genu <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, z platynowrażliwym rakiem, po 3 lub więcej kursach chemioterapii opartej na związkach platyny.</p>
<p>Europa</p> <p>European Society for Medical Oncology (ESMO) [88]-[89]</p>	<p>2013 Aktualizacja 2019</p>	<p>Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> - we wczesnych stopniach zaawansowania; - w chorobie zaawansowanej;</p> <p>- w przypadku choroby nawrotowej – po spełnieniu 2 z 3 następujących kryteriów: 1) całkowita resekcja podczas pierwszej operacji; 2) dobry stan sprawności; 3) brak wodobrzusza.</p> <p><u>Chemioterapia adjuwantowa:</u> - powinna być oferowana pacjentkom w stadium suboptymalnym ale także z wysokim ryzykiem nawrotów.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p style="text-align: center;"><u>Chemioterapia I linii w stadium II-IV raka jajnika:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - paklitaksel+karboplatyna, cisplatyna+paklitaksel – 6 cykli; w przypadku wystąpienia alergii lub nietolerancji paklitakselu zaleca się stosowanie docetakselu+karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny+karboplatyny; - dodanie bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny jest rekomendowane u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, z niekorzystnym rokowaniem (stadium IV) i suboptymalną resekcją chirurgiczną guza. <p style="text-align: center;"><u>Leczenie choroby nawrotowej (II i kolejne linie leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki z rakiem platynoopornym (PFI <6 miesięcy) – paklitaksel, topotekan, pegylowana liposomalna doksorubicyna, gemcytabina; - pacjentki z rakiem platynowrażliwym (PFI ≥6 miesięcy) – chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny, trabektedyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna. <p style="text-align: center;"><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bewacyzumab – pacjentki po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny, leczenie do momentu progresji. <p style="text-align: center;">Po zakończeniu leczenia istotne jest obserwowanie pacjentek, pod kątem wystąpienia wznowy.</p> <p style="text-align: center;">Aktualizacja wytycznych (2019)</p> <p style="text-align: center;">Inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb) są rekomendowane w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawracającym rakiem, które uzyskały odpowiedź na leczenie po ≥2 liniach leczenia opartych na pochodnych platyny, z uwagi na poprawę PFS. Najsilniejszy efekt terapeutyczny obserwowany był u chorych z mutacjami BRCA, ale nie tylko. Poziom dowodów: I; siła rekomendacji: A; konsensus: 100%.</p> <p style="text-align: center;">Jednocześnie w wytycznych podkreślono, że wyniki badania III fazy SOLO1 wykazały 70% redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu podczas leczenia podtrzymującego olaparybem po całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartą na platynie, u pacjentów z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją BRCA (brak danych na temat siły rekomendacji).</p>
<p>Stany Zjednoczone</p> <p>National Cancer Institute (NCI) [85]</p>	<p>Aktualizacja 2018</p>	<p style="text-align: center;">Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wczesne stadium I-II raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne z/bez chemioterapii; - leczenie chirurgiczne bez chemioterapii – pacjentki w stadium Ia lub Ib, z nowotworem wysoko lub umiarkowanie zróżnicowanym. <p style="text-align: center;"><u>Stadium zaawansowane III-IV raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej-</u> leczenie chirurgiczne, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia – standardowo kombinacja cisplatyny lub karboplatyny + paklitaksel; - bewacyzumab dodany do standardowej chemioterapii (a następnie w fazie konsolidującej) (dostępne dowody naukowe nie przemawiają za skutecznością tej opcji);

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>- olaparyb w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka surowiczego lub endometrialnego raka jajnika, z mutacjami <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>, u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny;</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa. <p style="text-align: center;"><u>Leczenie nawrotów (II i kolejnych linii):</u></p> <p>a) pacjentki z nowotworem platynowrażliwym (PFI >6 miesięcy) – chemioterapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna+paklitaksel, karboplatyna+gemcytabina, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, karboplatyna+epirubicyna, cisplatyna+doksorubicyna+cyklofosfamid, pegylowana liposomalna doksorubicyna+trabectedyna, paklitaksel-karboplatyna, bewacyzumab z gemcytabiną+karboplatyną, bewacyzumab z paklitakselem+karboplatyną);</p> <p style="text-align: center;">Inne dostępne opcje:</p> <p>- terapia podtrzymująca olaparybem w populacji pacjentek z nawrotowym, surowiczym rakiem, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> lub brakiem mutacji (olaparyb w postaci tabletek lub kapsułek);</p> <ul style="list-style-type: none"> - rukaparyb – obecność lub brak mutacji <i>BRCA</i>, w grupie pacjentek z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania; w tym w ramach terapii podtrzymującej; - niraparyb - obecność lub brak mutacji <i>BRCA</i>. <p>b) pacjentki z nowotworem platynooopornym (PFI <6 miesięcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> - paklitaksel, topotekan, pegylowana liposomalna doksorubicyna, docetaksel, gemcytabina, pemetreksed, chemioterapia i/lub bewacyzumab (bewacyzumab w kombinacji z pegylowaną liposomalną doksorubicyną, paklitakselem lub topotekaniem).
<p>Wielka Brytania</p> <p>British Gynaecological Cancer Society (BGCS) [81]</p>	<p>2017</p>	<p style="text-align: center;">Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia.</p> <p style="text-align: center;">Stopień zaawansowania I-II wg FIGO raka jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie chirurgiczne; - we wszystkich wczesnych stadiach raka jajnika za wyjątkiem Ia/Ib powinna być oferowana chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny; - nie ma wystarczających dowodów na dodatkowy efekt terapii celowanych z zastosowaniem takich preparatów jak bewacyzumab, inne inhibitory VEGF, inhibitory kinazy tyrozynowej czy inhibitory PARP. <p style="text-align: center;"><u>Chemioterapia I linii w chorobie zaawansowanej (II-IV wg FIGO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia neoadjuwantowa – w przypadku gdy niemożliwe jest przeprowadzenie całkowitej lub optymalnej cytoredukcji; - chemioterapia pooperacyjna – karboplatyna+paklitaksel – 6 cykli; u pacjentek z alergią lub nietolerancją paklitakselu, zalecane jest stosowanie paklitakselu w kompleksie z białkiem +karboplatyny lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny+karboplatyny; - terapie celowane (lekami antyangiogennymi) dodane do konwencjonalnej chemioterapii wydłużają PFS ale nie OS, w przypadku stosowania w ramach terapii podtrzymującej. <p style="text-align: center;">Po zakończeniu leczenia wymagany jest uważny monitoring pacjentek pod kątem wystąpienia nawrotu choroby.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p><u>Leczenie choroby nawrotowej (leczenia II i kolejnych linii):</u> - leczenie chirurgiczne, w sytuacji, gdy możliwa jest pełna resekcja zmian; - chemioterapia: a) pacjentki z nowotworem platynoopornym (PFI <6 miesięcy): pegylowana liposomalna doksorubicyna, paklitaksel, etopozyd, topotekan, bewacyzumab+pegylowana liposomalna doksorubicyna, paklitaksel lub topotekan; b) pacjentki z nowotworem platynowrażliwym (PFI ≥6 miesięcy) – karboplatyna/paklitaksel; karboplatyna/pegylowana liposomalna doksorubicyna, karboplatyna/gemcytabina; trabectedyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, karboplatyna/gemcytabina, a następnie bewacyzumab w ramach leczenia konsolidującego.</p> <p>Surowiczy lub endometrialny, nawrotowy rak jajnika z mutacją genu <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, o niskim stopniu zróżnicowania, platynowrażliwy - zastosowanie olaparybu w populacji pacjentek, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny (po 3 lub więcej kursach) może prowadzić do wydłużenia czasu remisji i odpowiedzi na leczenie.</p>
<p>Kanada Cancer Care Ontario (CCO) [87]</p>	<p>2017</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia systemowego raka jajnika.</p> <p><u>Chemioterapia w przypadku pacjentek z nawrotowym nowotworem platynowrażliwym:</u> - chemioterapia oparta na pochodnych platyny: karboplatyna+paklitaksel, karboplatyna+gemcytabina, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna; - w przypadku przeciwwskazań do terapii skojarzonej można stosować pochodną platyny w monoterapii; - w przypadku przeciwwskazań do terapii pochodnymi platyny można stosować monoterapię paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną; - chemioterapia z zastosowaniem leków biologicznych, po uwzględnieniu aspektów związanych z bezpieczeństwem; - terapie celowane – bewacyzumab w kombinacji z chemioterapią, a następnie bewacyzumab w terapii podtrzymującej; cediranib – w czasie chemioterapii i terapii podtrzymującej; - w ramach terapii podtrzymującej – inhibitory PARP (olaparyb), u chorych z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, po chemioterapii opartej na związkach platyny; niraparyb – u pacjentek z dzikim typem <i>BRCA</i>, po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p><u>Pacjentki z platynoopornym rakiem jajnika:</u> - chemioterapia oparta na związku nie-platynowym: monoterapia paklitakselem, topotekanem, pegylowaną liposomalną doksorubicyną, gemcytabiną; - bewacyzumab z chemioterapią (pegylowaną liposomalną doksorubicyną, paklitakselem lub topotekanem).</p>
<p>Hiszpania Sociedad Española de Oncología Médica</p>	<p>2016</p>	<p>Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u> - zarówno we wczesnych stopniach zaawansowania (I-II) jak i w późnych (III-IV);</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
(SEOM) [80]		<p>- choroba nawrotowa – resekcja nie jest standardem leczenia; powinna być rozważona w przypadku: pacjentek z czasem przeżycia wolnym od choroby >6 miesięcy, brakiem pozostałości choroby po pierwszej operacji, dobrym stanem sprawności, brakiem wodobrzusza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Chemioterapia neoadjuwantowa:</u></p> <p>- powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy nie tolerują pierwotnego leczenia chirurgicznego i/lub dla których optymalna cytoredukcja nie jest możliwa. W pozostałych przypadkach rekomendowany jest pierwotny zabieg chirurgiczny z następującą chemioterapią adjuwantową opartą na kombinacji platyny i taksanu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wczesne stadium choroby:</u></p> <p>- chemioterapia adjuwantowa zalecana jest po operacji w stadiach wysokiego ryzyka Ic i IIa (3 cykle paklitakselu+karboplatyny; 6 cykli w przypadku raka o niskim stopniu zróżnicowania); u pacjentek o niskim ryzyku po resekcji zalecana jest jedynie obserwacja.</p> <p style="text-align: center;"><u>Choroba zaawansowana:</u></p> <p>- karboplatyna+paklitaksel, dla pacjentek, które nie mogą otrzymać taksanu (w szczególności paklitakselu) zalecana jest karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, - bewacyzumab dodany do początkowej terapii a następnie stosowany w ramach terapii podtrzymującej jest zalecany u pacjentek, u których po operacji były obecne makroskopowe pozostałości guza.</p> <p style="text-align: center;"><u>Choroba nawrotowa (II i kolejne linie leczenia):</u></p> <p>- pacjentki z nowotworem platynowrażliwym (PFI >6 miesięcy):</p> <p>a) z mutacją <i>BRCA</i> nieleczone wcześniej bewacyzumabem – chemioterapia oparta na związkach platyny, a w ramach leczenia podtrzymującego - olaparyb; karboplatyna-gemcytabina lub bewacyzumab, kombinacja pochodnych platyny, pegylowana liposomalna doksorubicyna+trabectedyna;</p> <p>b) z mutacją <i>BRCA</i> leczone wcześniej bewacyzumabem: chemioterapia oparta na związkach platyny, a w ramach leczenia podtrzymującego - olaparyb, kombinacja pochodnych platyny, pegylowana liposomalna doksorubicyna+trabectedyna;</p> <p>c) bez mutacji <i>BRCA</i> nieleczone wcześniej bewacyzumabem – karboplatyna-gemcytabina; kombinacja pochodnych platyny, pegylowana liposomalna doksorubicyna+trabectedyna;</p> <p>d) bez mutacji <i>BRCA</i> leczone wcześniej bewacyzumabem - kombinacja pochodnych platyny, pegylowana liposomalna doksorubicyna+trabectedyna;</p> <p>- pacjentki z nowotworem platynooopornym (PFI <6 miesięcy):</p> <p>a) nieleczone wcześniej bewacyzumabem – paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan w monoterapii + bewacyzumab; paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan w monoterapii;</p> <p>b) leczone wcześniej bewacyzumabem – paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan w monoterapii.</p> <p>Zaznaczono, że stosowanie olaparybu u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym, surowicznym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją genu <i>BRCA1/2</i> i odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny istotnie wydłuża PFS.</p>
Stany Zjednoczone	2016	Wytyczne odnoszą się do zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu nowo rozpoznanego, zaawansowanego raka jajnika.

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO) [86]</p>		<p><u>Chemioterapia neoadjuwantowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety z podejrzeniem inwazyjnego raka jajnika w stadium IIIc lub IV powinny być poddane ocenie przez ginekologa-onkologa przed rozpoczęciem terapii; - kobiety z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym lub niskim prawdopodobieństwem uzyskania cytoredukcji z pozostawieniem <1 cm choroby resztkowej (najlepiej bez widocznych ognisk choroby) powinny otrzymać chemioterapię neoadjuwantową. Kobiety, które kwalifikują się do pierwotnej operacji cytoredukcyjnej i z potencjalnie resekcyjną chorobą mogą otrzymać albo chemioterapię neoadjuwantową albo pierwotną operację cytoredukcyjną; - operacja cytoredukcyjna jest preferowana, jeśli występuje wysokie prawdopodobieństwo uzyskania cytoredukcji <1 cm (a najlepiej braku widocznych ognisk choroby); - przed rozpoczęciem chemioterapii neoadjuwantowej (pochodna platyny+taksan; możliwe również inne alternatywne opcje zawierające pochodną platyny w zależności od indywidualnych czynników u danej pacjentki), wszyscy pacjenci powinni mieć potwierdzenie inwazyjnego raka jajnika, jajowodu lub raka otrzewnej. <p>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w terapii podtrzymującej u chorych z rakiem jajnika z mutacją w genie BRCA.</p>
<p>Szkocja</p> <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [83]</p>	<p>2013</p>	<p>Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w stopniu zaawansowania I-II; - w stopniu zaawansowania III-IV, w przypadku gdy niemożliwa jest całkowita resekcja nowotworu, należy zastosować chemioterapię neoadjuwantową; - w przypadku choroby nawrotowej operacja może przynieść korzyści jedynie w sytuacji, gdy możliwa jest całkowita resekcja zmian makroskopowych. <p><u>Chemioterapia I linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u wszystkich pacjentek z niskozróżnicowanym (<i>high-grade</i>) rakiem jajnika w stadium Ia-Ib powinna być rozważona chemioterapia adjuwantowa; - we wczesnych stadiach choroby nie powinno się stosować chemioterapii podtrzymującej lekami cytotoksycznymi; - choroba zaawansowana – chemioterapia oparta na karboplatynie (w monoterapii lub w terapii skojarzonej); paklitaksel+ pochodna platyny, w przypadku nietolerancji paklitakselu alternatywę stanowi pegylowana liposomalna doksorubicyna lub gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną; u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii skojarzonej zalecana jest karboplatyna w monoterapii; nie zaleca się stosowania chemioterapii trójlekowej; - choroba zaawansowana – dodanie bewacyzumabu w czasie i po chemioterapii wydłuża PFS u pacjentek z niepełną resekcją (>1 cm pozostałości) guza, w stadium III i IV, jednakże wymagane są dalsze badania w tym kierunku. <p>Chemioterapia podtrzymująca po I linii z zastosowaniem leków cytotoksycznych nie jest zalecana.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p style="text-align: center;"><u>Choroba nawrotowa (II i kolejne linie leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki z rakiem platynowrażliwym – chemioterapia oparta na pochodnych platyny z paklitakselem, pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub gemcytabiną; - terapia hormonalna - tamoksyfenem lub inhibitorem aromatazy może być stosowana u kobiet z nawracającym, opornym na platynę rakiem jajnika lub tych, które chcą uniknąć lub opóźnić dalszą chemioterapię, szczególnie w przypadkach, gdy pierwotny nowotwór wykazuje ekspresję receptora dla estrogenu. <p style="text-align: center;">Po zakończeniu leczenia istotne jest obserwowanie pacjentek, pod kątem wystąpienia wznowy.</p> <p style="text-align: center;">W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w terapii podtrzymującej u chorych z rakiem jajnika z mutacją w genie <i>BRCA</i>.</p>
<p style="text-align: center;">Kanada</p> <p style="text-align: center;">Alberta Health Services (AHS) [90]</p>	<p style="text-align: center;">2013</p>	<p style="text-align: center;">Podstawa terapii: leczenie chirurgiczne i chemioterapia. Leczenie chirurgiczne - we wszystkich stopniach zaawansowania choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Chemioterapia I linii – po leczeniu chirurgicznym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stopień zaawansowania Ia/Ib, stopień zróżnicowania 2 – chemioterapia w zależności od typu histologicznego i indywidualnych cech pacjenta; - rak surowiczym stopień zaawansowania Ic/IIa, stopień zróżnicowania 2-3 – chemioterapia karboplatyną+paklitakselem – 3 do 6 cykli; <ul style="list-style-type: none"> - stopień zaawansowania IIb/IIc – chemioterapia – 6 cykli lub chemioterapia 3 do 6 cykli, a następnie operacja odciążająca; - stopień zaawansowania III/IV – chemioterapia – 6 cykli lub chemioterapia 3 do 6 cykli, a następnie operacja odciążająca; - preferowane schematy chemioterapii: karboplatyna+paklitaksel, cisplatyna+paklitaksel. <p style="text-align: center;"><u>Leczenie nawrotów choroby (II i kolejnych linii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia w przypadku nawrotowego raka jajnika powinna opierać się na zastosowaniu kombinacji: karboplatyny+/-paklitakselu, karboplatyny/cisplatyny+liposomalnej doksorubicyny, a także liposomalnej doksorubicyny lub topotekanu w monoterapii; - należy również rozważyć zastosowanie: docetakselu, etopozydu (doustnie), gemcytabiny, paklitakselu, tamoksyfenu lub melfalanu; - w przypadku nawrotu choroby po ponad 12 miesiącach zaleca się stosowanie przede wszystkim kombinacji karboplatyny+paklitakselu. <p style="text-align: center;">W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w terapii podtrzymującej u chorych z rakiem jajnika z mutacją w genie <i>BRCA</i>.</p>

PFI – przedział czasu od zakończenia pierwszej terapii za pomocą związków platyny do wystąpienia progresji choroby (ang. *platinum-free interval*).**dotyczy olaparybu w postaci kapsułek twardych; w momencie wydania wytycznych jedynie FDA zatwierdziła stosowanie olaparybu w omawianym wskazaniu (tj. nie w terapii podtrzymującej). Wskazania rejestracyjne dla olaparybu zatwierdzone przez EMA [2] różnią się częściowo od wskazań zatwierdzonych przez FDA [96].

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej stosuje się leczenie chirurgiczne, a następnie chemioterapię; ewentualnie chemioterapię neoadjuwantową: PTGO 2017 [18] i [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84].

W ramach chemioterapii I linii, wszystkie zidentyfikowane wytyczne zalecają przede wszystkim stosowanie 6 cykli terapii dwulekowej opartej na pochodnej platyny i taksanie, w tym najczęściej karboplatynie+paklitakselu bądź cisplatynie+paklitakselu: PTGO 2017 [18] i [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84]. U pacjentek w stopniu IV, stopniu III z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm w czasie zabiegu cytoredukcji oraz chorych nieoperacyjnych zaleca się stosowanie schematu trójlekowego: standardowej chemioterapii (pochodna platyny+taksan) wraz z bewacyzumabem, a następnie leczenie konsolidujące bewacyzumabem w monoterapii (PTGO 2017 [18], [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], NCCN 2019 [84], NCI 2018 [85]).

Wytyczne NICE 2019 [82], NCCN 2019 [84], NCI 2018 [85], ESMO 2019 [89] wskazują na możliwość zastosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. W przypadku pozostałych pacjentek po terapii I linii, w tym z mutacją genu *BRCA*, pozostałe opracowania nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego; po zakończeniu I linii leczenia pacjentki powinny podlegać regularnej kontroli pod kątem wystąpienia nawrotu choroby (PTGO 2017 [18]-[78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], SEOM 2016 [80]).

Chemioterapia II i kolejnych linii, stosowania w przypadku wystąpienia nawrotów choroby uzależniona jest od wrażliwości nowotworu na stosowane w ramach pierwszej linii leczenia pochodne platyny:

- w przypadku pacjentek z rakiem platynowrażliwym (PFI >6 miesięcy) zalecane są schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, w tym między innymi: karboplatyna/cisplatyna+paklitaksel, karboplatyna/cisplatyna+gemcytabina, karboplatyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna, karboplatyna+ gemcytabina+ bewacyzumab, karboplatyna w monoterapii, karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab, pegylowana liposomalna doksorubicyna + pochodna platyny, trabektedyna+pegylowana liposomalna doksorubicyna;
- w przypadku pacjentek z rakiem platynoopornym (PFI <6 miesięcy) zalecane są schematy chemioterapii niezawierające pochodnych platyny, w tym między innymi: topotekan, gemcytabina,

paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab [18]-[78], [27], [82], [83], [88]-[89], [80], [85], [84], [87], [90].

W ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika zidentyfikowane wytyczne wymieniają:

- **olaparyb - u chorych z podtypem platynowrażliwego, niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* (dziedziczną lub somatyczną) po chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, na którą wystąpiła obiektywna odpowiedź (częściowa lub całkowita) (PTGO 2017 [18]-[78], PTG 2016 [79], SEOM 2016 [80], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], ESMO 2019 [89], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84], CCO 2017 [87]);**
- rukaparyb – w przypadku obecności lub braku mutacji *BRCA*, w grupie pacjentek z rakiem o niskim stopniu zróżnicowania (NCI 2018 [85]) lub w przypadku pacjentek po co najmniej 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny (ESMO 2019 [89]; najlepszy efekt w przypadku obecności mutacji *BRCA*, ale nie tylko);
- niraparyb – u pacjentek z dzikim wariantem genu *BRCA*, po 2 kursach chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub nie mających germinalnej mutacji genu *BRCA* i które otrzymały 2 lub więcej kursów chemioterapii opartej na pochodnych platyny (NICE 2019 [82], NCI 2018 [85], CCO 2017 [87], ESMO 2019 [89]);
- cediranib – w czasie chemioterapii i terapii podtrzymującej nawrotowego raka jajnika (CCO 2017 [87]).

Wytyczne rekomendują także bewacyzumab w monoterapii w ramach leczenia konsolidującego, po uprzedniej chemioterapii z zastosowaniem pochodnej platyny i taksanu, w leczeniu nawrotowego raka jajnika PTOK 2013 [27], BGCS 2017 [81], NCCN 2019 [84], NCI 2018 [85], CCO 2017 [87].

Podsumowując, wszystkie najnowsze wytyczne zalecają terapię olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z **nawrotowym, niskodojrzałym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej):** PTGO 2017 [18] i [78], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], ESMO 2019 [89], SEOM 2016 [80], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84], CCO 2017 [87], **a agencja NCI [85], NICE [82] oraz NCCN [84] zaleca (a ESMO wspomina [89]) zastosowanie olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.**

Wytyczne opublikowane przed 2014 rokiem PTOK 2013 [27], SIGN 2013 [83], AHS 2013 [90] zostały sformułowane przed dopuszczeniem olaparybu do obrotu, stąd też nie odnoszą się do jego zastosowania

w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z zaawansowanym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z odpowiedzią po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W wymienionych opracowaniach brak jest zaleceń dotyczących stosowania aktywnego leczenia podtrzymującego u pacjentek w analizowanej populacji PTOK 2013 [27], SIGN 2013 [83], AHS 2013 [90]. Z kolei wytyczne ASCO z 2016 roku [86] odnosiły się jedynie do zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu nowo rozpoznanego, zaawansowanego raka jajnika i nie omawiano w nich możliwości terapeutycznych w ramach terapii podtrzymującej.

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENEK Z RAKIEM JAJNIKA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej, z mutacjami genu *BRCA1/2* należą do chorób rzadkich [64]; pomimo to wiążą się z istotnym obciążeniem społecznym i ekonomicznym [7], [73]. Aktualnie wciąż pozostaje wiele nierozwiązanych problemów, z którymi borykają się chore:

- około 70% pacjentek z rakiem jajnika doświadcza nawrotu choroby; u osób z zaawansowanym rakiem jajnika, czas do progresji zasadniczo skraca się wraz z terapiami kolejnych linii, a ponadto stosowane leczenie wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych działań niepożądanych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych, **stąd też istnieje silna potrzeba zapewnienia od początkowych etapów leczenia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii;**
- rokowanie w przypadku zaawansowanego raka jajnika jest wciąż bardzo niekorzystne a 5-letnie przeżycie całkowite wynosi <30%; **istnieje więc silna, niezaspokojona potrzeba w populacji kobiet z nowozdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, na osiągnięcie długotrwałej remisji choroby (bądź wyleczenia) już w czasie leczenia I linii, opracowanie terapii podtrzymującej zapewniającej możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i opóźniającej dalszą chemioterapię, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe.** Utrzymanie remisji choroby przekłada się również na poprawę jakości życia zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym;
- pacjentki z mutacją genu *BRCA1/2* stanowią wąską subpopulację chorych z rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej, w której przeżycie całkowite jest dłuższe, niż w populacji nieobciążonej tą mutacją. Jednakże **poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworu u tych pacjentek stwarza możliwość opracowania terapii ukierunkowanych, pozwalających dodatkowo poprawić wskaźniki przeżycia, które powinny być niezwłocznie wdrażane do praktyki klinicznej;**
- regularne infuzje dożylnie, stosowane w większości schematów leczenia wymagają konieczności wielu wizyt lekarskich oraz podania w warunkach szpitalnych. **Ważna jest więc poprawa komfortu terapii – dogodna forma podania, np. w postaci tabletek, charakteryzująca się**

dobrą tolerancją, niekumulującą się, niską toksycznością, która pozwoliłaby zmniejszyć obciążenie pacjentek terapią;

- zmniejszenie odsetka kobiet z rakiem jajnika, u których wystąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszej linii, pozwoli **zmniejszyć obciążenie ekonomiczne płatnika publicznego związane z leczeniem nawrotów raka jajnika**. Biorąc pod uwagę, że pacjentki z mutacjami genów *BRCA1/2* zapadają na raka jajnika wcześniej niż osoby bez tych patogennych mutacji, zapewnienie długofalowej remisji choroby przy jednoczesnej poprawie/braku pogorszenia jakości życia i niskim ryzyku działań niepożądanych, może przełożyć się na obniżenie kosztów pośrednich, wynikających np. z tytułu niezdolności do pracy czy świadczeń pielęgnacyjnych.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w postaci tabletek powlekanych 100 mg, 150 mg [2].

Interwencja wnioskowana - Lynparza (olaparyb; tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) – wskazania oraz status rejestracyjny na terenie Unii Europejskiej

Zgodnie informacjami zawartymi w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza®, olaparyb w postaci tabletek powlekanych wskazany jest do stosowania w monoterapii w:

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

EMA w raporcie oceniającym (EPAR) efektywność olaparybu w postaci tabletek powlekanych uwzględniła badania SOLO1 i SOLO2, w których kryterium włączenia stanowił surowiczy lub endometrialny, niskozróżnicowany rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej. **Niemniej jednak, z uwagi na podobną biologię i pochodzenie niskozróżnicowanych raków**

surowicznych i endometrialnych, EMA finalnie nie zawężyła wskazania dla olaparybu do typu histologicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej [139].

Wskazanie dotyczące nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, wnioskowane w ramach niniejszej analizy jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego na terenie Unii Europejskiej [2] do chorych z nowotworem z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej). W ramach proponowanego programu lekowego [1] w przypadku raka nawrotowego, kryterium kwalifikacji jest wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (jak w badaniu SOLO2), a więc podobnie jak w dotychczas refundowanym wskazaniu dla olaparybu w postaci kapsułek twardych [77].

Zarówno w przypadku raka nowo zdiagnozowanego jak i nawrotowego, zapisy w uzgodnionym programie lekowym [1] ograniczają mutacje *BRCA1* lub *BRCA2* do wariantów patogennych (o udowodnionym wpływie na zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór) lub prawdopodobnie patogennych, co oznacza, że do leczenia olaparybem nie będą kwalifikowane pacjentki z mutacją niepatogenną (neutralną, nie zwiększającą ryzyka wystąpienia raka).

Interwencja wnioskowana - Lynparza® (olaparyb; tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) – wskazania oraz status rejestracyjny w USA

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w sierpniu 2017 roku zarejestrowała olaparyb w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nawracającym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny [94], natomiast w grudniu 2018 roku dodatkowo zatwierdziła w trybie priorytetowym stosowanie wnioskowanej interwencji w leczeniu podtrzymującym (I linii) u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi germinalnymi lub somatycznymi mutacjami *BRCA* (g*BRCAm* lub s*BRCAm*), które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny w ramach leczenia I linii [95].

Inne formy farmaceutyczne olaparybu - Lynparza® (olaparyb, kapsułki twarde 50 mg) - wskazania oraz status rejestracyjny

Olaparyb po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w postaci kapsułek twardych (50 mg) w grudniu 2014 roku w monoterapii, we wskazaniu obejmującym leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [91]. W tym samym czasie lek został również

zarejestrowany w USA, przez Agencję FDA w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA* (patogenną lub prawdopodobnie patogenną), które były wcześniej leczone trzema lub więcej liniami chemioterapii [96], przy czym po wprowadzeniu do obrotu olaparybu w postaci tabletek, olaparyb w kapsułkach twardych został wycofany z rynku amerykańskiego, w celu uniknięcia potencjalnych błędów, wynikających z różnic w dawkowaniu obu postaci farmaceutycznych [97].

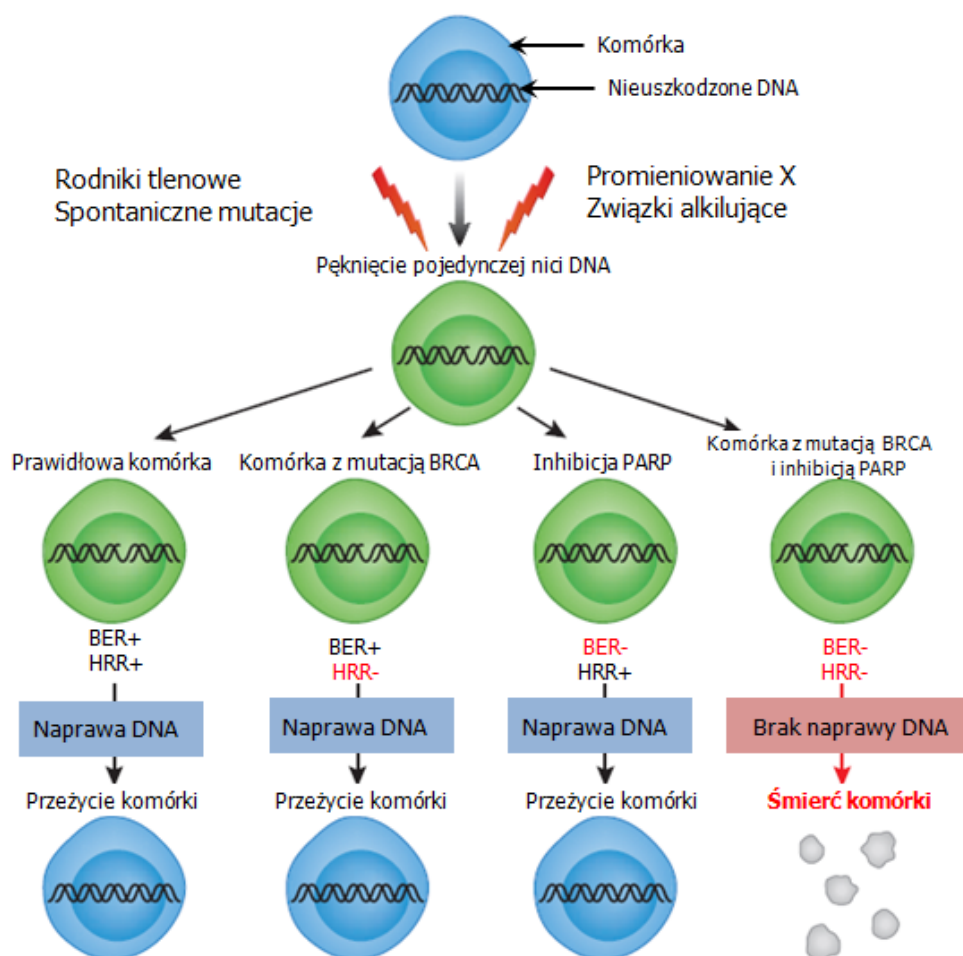
Olaparyb – mechanizm działania

Olaparyb należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, o kodzie ATC L01XX46. Pod względem mechanizmu działania jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3). Wykazano, że olaparyb hamuje wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, po zastosowaniu w monoterapii bądź w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami [2].

Enzymy PARP są niezbędne 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). Przyłączenie olaparybu do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia 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 białka 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 płatynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych. 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 [2].

Chociaż olaparyb hamuje PARP we wszystkich dzielących się komórkach, nie oczekuje się, aby komórki nienowotworowe były wrażliwe na hamowanie PARP, z uwagi na to, że posiadają funkcjonalną kopię genu *BRCA1* i/lub *BRCA2*, co umożliwia skuteczną naprawę podwójnej nici DNA poprzez prawidłowo przebiegający szlak HRR [98], [99]. Inhibitory PARP powodują śmierć komórek poprzez syntetyczną letalność jedynie w komórkach zmutowanych, gdzie naprawa DNA zachodzi poprzez nieprawidłową rekombinację homologiczną (Rysunek 7) [99].



Rysunek 7. Mechanizm działania inhibitorów PARP, takich jak olaparyb, na komórki prawidłowe oraz z mutacją genu *BRCA*, w których nastąpiło uszkodzenie jednej z nici DNA. Inhibitory PARP powodują śmierć komórek poprzez syntetyczną letalność jedynie w komórkach zmutowanych, gdzie naprawa DNA zachodzi poprzez nieprawidłową rekombinację homologiczną. BER - naprawa nici poprzez wycięcie zasad; HRR – naprawa poprzez rekombinację homologiczną [99].

Interwencja wnioskowana - Lynparza® (olaparyb; tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) – sposób podawania i dawkowanie

Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [2].

Produkt Lynparza® jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka 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 [2].

Pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym 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 powinny rozpocząć leczenie produktem Lynparza® nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.

*Leczenie podtrzymujące po leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2**

Pacjenci mogą stosować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia [2].

Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat [2].

Przyczyną ograniczenia czasu trwania terapii do 2 lat, w subpopulacji chorych z brakiem radiologicznych dowodów na obecność choroby po 2 latach leczenia, było potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego /ostrej białaczki szpikowej. Wyniki dodatkowych analiz wykazały, że ryzyko zespołu mielodysplastycznego /ostrej białaczki szpikowej jest ściśle związane z czasem trwania ekspozycji na chemioterapię zawierającą platynę, a nie z czasem trwania ekspozycji na olaparyb. Niemniej jednak nie można wykluczyć związku przyczynowego między leczeniem olaparybem a występowaniem zespołu mielodysplastycznego /ostrej białaczki szpikowej [139].

Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika

W przypadku pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [2].

Nie ma danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia podtrzymującego produktem Lynparza® po wystąpieniu pierwszej lub kolejnej progresji choroby u pacjentów z rakiem jajnika lub podczas powtórnego leczenia pacjentów z rakiem piersi [2].

Szczegóły dotyczące postępowania w przypadku pominięcia dawki leku oraz redukcji dawkowania przedstawiono w Aneksie (rozdział 9.1) do niniejszego opracowania.

Produkt Lynparza® tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza® kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci [2].

Porównanie dwóch postaci farmaceutycznych olaparybu (produktu leczniczego Lynparza®) – tabletek powlekanych oraz kapsułek twardych

Olaparyb jest związkiem słabo rozpuszczalnym, stąd też wymaga zaawansowanych technik dostarczania (formulacji) leku, w celu zapewnienia jego odpowiedniej biodostępności. Pierwotnie olaparyb został zarejestrowany w postaci kapsułek twardych 50 mg, które przyjmuje się doustnie, w dawce 400 mg (8 kapsułek) dwukrotnie w ciągu doby, co odpowiada 16 kapsułkom dziennie [100]. O ile stosowanie doustne leków przeciwnowotworowych jest niewątpliwą zaletą w porównaniu do np. podania podskórnego czy dożylnego [105], to wysoka liczba przyjmowanych kapsułek niesie ze sobą sporo niedogodności dla pacjentów i zwiększa ryzyko nieprzestrzegania zalecanego dawkowania. W związku z potrzebą zmniejszenia obciążenia pacjentek liczbą stosowanych kapsułek w ciągu doby, uproszczenia schematu dawkowania, zwiększenia stosowania się do zaleceń oraz poprawy zadowolenia pacjentek, rozpoczęto badania nad nową postacią farmaceutyczną olaparybu – tabletkami powlekanymi. **Alternatywna do kapsułek, forma olaparybu, czyli tabletki powlekane, charakteryzuje się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi oraz pozwala zmniejszyć liczbę tabletek przyjmowanych przez pacjentki w ciągu doby. Rekomendowana dawka olaparybu w postaci tabletek powlekanych wynosi 300 mg (2 tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co przekłada się na 4 tabletki dziennie, a więc czterokrotnie mniej niż w przypadku liczby kapsułek twardych.** Badania fazy III z użyciem preparatu w formie tabletek są powadzone w szerokiej populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów. W populacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej przeprowadzono 2 główne badania z zastosowaniem nowej formy farmaceutycznej olaparybu: SOLO2 u chorych z nawrotowym nowotworem oraz SOLO1 u pacjentek z nowo rozpoznany rakiem. Należy zaznaczyć, że z uwagi na to, że kapsułki i tabletki olaparybu mają różną biodostępność, należy ściśle przestrzegać instrukcji ich dawkowania, zgodnie z danymi zawartymi z ChPL [100].

Porównanie właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz sposobu podania olaparybu w postaci tabletek powlekanych i kapsułek twardych przedstawiono w poniższej tabeli.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 27. Porównanie właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz sposobu podania olaparybu w postaci tabletek powlekanych i kapsułek twardych [2], [91], [100].

Oceniany parametr	Olaparyb w postaci tabletek powlekanych		Olaparyb w postaci kapsułek twardych
	300 mg 2x dziennie	400 mg 2x dziennie	
$C_{max, ss}$ [$\mu\text{g/ml}$], średnia (zakres)	9,37 (2,28-14,7)	12,0 (8,45-16,9)	6,36 (3,88-13,3)
AUC _{0-12, ss} [$\mu\text{g} \times$ godz./ml], średnia (zakres)	58,4 (23,1-96,0)	72,8 (44,8-106)	41,5 (18,7-147)
$C_{min, ss}$ [$\mu\text{g/ml}$] średnia (zakres)	1,84 (0,34-3,83)	2,01 (0,76-3,61)	1,04 (0,23-8,49)
Pozorny klirens osoczowy [l/godz.]	7	-	8,6
Pozorna objętość dystrybucji [l]	158	-	167
Czas półtrwania w fazie eliminacji [godz.]	15	-	11,9
Wchłanianie oraz stosowanie wraz z pokarmem	Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku. Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu - w związku z tym może być przyjmowany niezależnie od posiłków.	-	Maksymalne stężenie w osoczu – od 1 do 3 godz po podaniu. Podawanie jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania, a nieznacznie zwiększa stopień wchłaniania olaparybu - w związku z tym zaleca się, aby pacjentki przyjmowały lek co najmniej jedną godzinę po posiłku oraz aby powstrzymywały się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu.
Ostatecznie zalecana dawka	TAK	NIE (ze względu na większą toksyczność względem 300 mg 2x dziennie)	TAK
Stosowana dawka dobowa	600 mg		800 mg
Liczba pigułek przyjmowanych w ciągu doby	4 tabletki		16 kapsułek

$C_{max, ss}$ – maksymalne stężenie w fazie stacjonarnej; AUC_{0-12, ss} – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu od 0-12 godzin, w fazie stacjonarnej; $C_{min, ss}$ - minimalne stężenie w fazie stacjonarnej.

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb) w postaci tabletek powlekanych (interwencji wnioskowanej) oraz kapsułek twardych znajdują się w Aneksie (rozdział 9.1) do niniejszego opracowania.

W ramach wstępnego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, których wyniki przedstawiono poniżej - 2 dotyczące zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (SOLO1 [101] oraz SOLO2 [102], [134]) oraz jedno dotyczące terapii olaparybem stosowanym w postaci kapsułek twardych (Study19 [103], [135], [136]).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego I linii – badanie SOLO1

Badanie o akronimie SOLO1 było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy III, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowany rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją genu *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (ale bez wcześniejszego stosowania bewcызumabu). Do badania zrekrutowano łącznie 391 chorych; do grupy stosującej olaparyb (300 mg 2x dziennie w postaci tabletek, do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności; maksymalnie 2 lata) zrandomizowano 260 pacjentek natomiast do grupy stosującej placebo 131 chorych [101].

W badaniu SOLO1 wykazano, że stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym/istotną statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 36,1 miesiąca, **czyli o ponad 3 lata,**
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% [HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; $p < 0,001$, NNT=4],
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39; $p < 0,001$),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 36,7 miesiąca,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 70% [HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; $p < 0,001$],
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% [HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; $p < 0,001$; NNT=7],
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% [HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; $p < 0,001$, NNT=6].

W momencie częściowej analizy danych (17 maja 2018 r.), wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe (21% dojrzałości, HR=0,95, 95% CI: 0,60; 1,53, $p = 0,8903$), a mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion w badaniu. **Biorąc pod uwagę bezprecedensowe wydłużenie PFS oraz czasu do kolejnych progresji czy terapii kolejnych linii, można spodziewać się**

istotnego wydłużenia OS w momencie końcowej analizy danych, co zostało podkreślone w raporcie NICE [101], [142].

Pomimo dłuższego czasu ekspozycji na olaparyb w porównaniu z placebo, nie odnotowano istotnej klinicznie różnicy w jakości życia warunkowanej stanem zdrowia pomiędzy grupą badaną a kontrolną [101].

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były przewidywalne i nie kumulowały się. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty, biegunka oraz anemia, które obserwowano istotnie częściej w grupie badanej poddanej terapii olaparybem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądającym o nasileniu 3-4. stopnia była anemia, niemniej większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i nie prowadziła do wycofania chorych z badania. Toksyczność leczenia była w większości przypadków opanowywana dzięki modyfikacji dawkowania, a częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była relatywnie niska [101].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego II lub kolejnych linii – badanie SOLO2

Badanie o akronimie SOLO2 zaprojektowano, aby prospektywnie potwierdzić wyniki badania II fazy o akronimie Study19, w którym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika wykazano istotne korzyści kliniczne w wyniku leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu podawanego w dawce 400 mg/2xdobę, w postaci kapsułek. Badanie SOLO2 było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy III, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją *BRCA1/BRCA2*, które wcześniej przeszły co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z całkowitą lub częściową odpowiedzią. Do badania zrekrutowano łącznie 295 chorych; do grupy stosującej olaparyb (300 mg 2x dziennie, do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności) zrandomizowano 196 pacjentek natomiast do grupy stosującej placebo 99 chorych [102], [134].

W badaniu SOLO2 wykazano, że stosowanie olaparybu w postaci tabletek w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym statystycznie i klinicznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 13,6 miesiąca (w ocenie badaczy),
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% [HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; NNT=4],

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 24,7 miesiąca (w niezależnej centralnej analizie wrażliwości),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 20,8 miesiąca,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 72% [HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38; p<0,0001; NNT=4],
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72; p<0,0002; NNT=8),
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% [HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; p<0,0001; NNT=4],
- wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesiąca,
- redukcją ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu o 69% [HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42; p<0,0001] [102].

W czasie częściowej analizy (19 września 2016 r.), dane w zakresie OS były niedojrzałe (24% dojrzałości danych) i nie wykazano istotnej różnicy między grupami (HR=0,80, 95% CI: 0,50-1,31; p=0,43), przy czym mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, jednakże uwzględniając istotne wydłużenie PFS oraz czasu do kolejnych progresji czy terapii kolejnych linii, można spodziewać się istotnego wydłużenia OS w momencie końcowej analizy danych [102].

Analiza jakości życia warunkowanej stanem zdrowia u pacjentek włączonych do badania SOLO2 wskazała, że istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji dzięki terapii olaparybem zostało osiągnięte bez znaczącego obciążenia długotrwałym leczeniem i wpływu jego toksyczności na jakości życia chorych [102], [134].

Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia było o ok. 20% niższe w grupie badanej otrzymującej olaparyb w porównaniu do placebo. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2. stopnia w obu grupach należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty oraz biegunka, a działania te występowały istotnie częściej w grupie badanej, które odnotowywano najczęściej w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii, a następnie ulegały samoograniczeniu. Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia była dwukrotnie wyższa w grupie badanej, jakkolwiek wskaźnik ten był ogólnie niski w obu grupach, a do najczęściej raportowanych należały anemia, zmęczenie oraz neutropenia, z czego tylko anemia występowała częściej w wyniku leczenia olaparybem względem placebo. Niska częstość przerywania terapii olaparybem z powodu działań/zdarzeń niepożądanych sugeruje, że toksyczność leczenia u większości pacjentek była możliwa do opanowania dzięki modyfikacji dawkowania [102]. Bezpieczeństwo i dobra tolerancja olaparybu obserwowana w badaniu SOLO2 była zgodna z

wcześniejszymi badaniami dotyczącymi monoterapii olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego (opisanym poniżej badaniem Study19).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego II linii – badanie Study19

Badanie o akronimie Study19 było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci kapsułek twardych w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, które uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Do badania zrekrutowano łącznie 265 chorych; do grupy stosującej olaparyb (400 mg 2x dziennie, do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności) zrandomizowano 136 pacjentek natomiast do grupy stosującej placebo 129 chorych. Z uwagi na to, że do badania rekrutowano pacjentki niezależnie od obecności mutacji *BRCA1/2*, poniżej przedstawiono jedynie wyniki subanalizy z zakresu skuteczności w podgrupie chorych z potwierdzoną mutacją *BRCA1/2* [103], [135], [136].

W badaniu Study19 wykazano, że stosowanie olaparybu w postaci kapsułek w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym/istotną statystycznie i klinicznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 6,9 miesiąca;
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 82% [HR=0,18; 95% CI: 0,10; 0,31],
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 10,4 miesiąca,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 67% [HR=0,33; 95% CI: 0,22; 0,49; p<0,0001],
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii o 54% [HR=0,44; 95% CI: 0,29; 0,67; p<0,00013] [103], [135], [136].

Długoterminowa obserwacja (mediana: 6,5 roku) w badaniu Study19 wykazała, że olaparyb generuje trend w kierunku poprawy OS. W wyniku stosowania olaparybu mediana OS była o 2 miesiące dłuższa względem placebo w ogólnej populacji chorych (29,8 miesiąca w porównaniu z 27,8 miesiąca, HR=0,73, 95% CI: 0,55-0,95; p=0,02138), a także o 4,7 miesiąca dłuższa w podgrupie pacjentek z mutacjami *BRCA* (34,9 miesiąca w porównaniu z 30,2 miesiąca, HR=0,62, 95% CI: 0,42; 0,93, p=0,02140). Prawdopodobny zysk OS był zaniżony z powodu możliwości przejścia pacjentów z grupy otrzymującej placebo do leczonej inhibitorem PARP po progresji [103], [135], [136].

Na podstawie długofalowej obserwacji, której mediana wynosiła 6,5 roku w badaniu Study19 olaparyb ma dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa. Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wiązało się najczęściej z wystąpieniem nudności, zmęczenia, wymiotów oraz anemii. W większości przypadków zdarzenia niepożądane występowały głównie w czasie pierwszych 4-8 tygodni leczenia, cechowały się ≤ 2 . stopniem nasilenia, były przemijające i odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia wspomagającego/objawowego. Profil bezpieczeństwa olaparybu u pacjentek z mutacjami w genie *BRCA* nie różnił się od tolerancji leczenia w ogólnej populacji chorych [103], [135], [136].

Przeprowadzenie porównania pośredniego efektów klinicznych olaparybu w postaci tabletek względem kapsułek na podstawie wyników badań SOLO2 oraz Study19 jest przeciwwskazane ze względu na podstawowe założenia, że badanie III fazy SOLO2 ma na celu potwierdzenie wyników uzyskanych w badaniu II fazy tj. Study19.

Podsumowując, terapia podtrzymująca olaparybem stosowanym w ramach I linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją *BRCA1/2*:

- **wiąże się z przełomowym i bezprecedensowym wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (HR=0,30, p<0,001); korzyść w zakresie PFS względem placebo szacowana jest na 36,1 miesięcy, czyli ponad 3 lata;**
- **wiąże się z utrzymaniem efektu terapii przez dwa lata po jej zakończeniu - u 53% kobiet leczonych olparybem nie nastąpiła progresja w ciągu czterech lat w porównaniu z zaledwie 11% w grupie placebo, co wskazuje na wysoką szansę na uzyskanie trwałej remisji choroby a korzyści z leczenia olaparybem utrzymują się nawet po zakończeniu leczenia** – wynik ten został uznany za niezwykle obiecujący w raporcie oceniającym sporządzonym przez brytyjską agencję NICE [142], które uznała, że zastosowanie olaparybu na wcześniejszych etapach leczenia pozwala na osiągnięcie największych korzyści klinicznych;
- wskazuje na **potencjał do wydłużenia OS** – pomimo niedojrzałości danych z zakresu OS, **istotne wydłużenie** czasu do kolejnej progresji choroby lub drugiej kolejnej progresji sugeruje, że wyniki w zakresie OS mogą osiągnąć poziom istotności statystycznej w końcowej analizie danych; wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Sundar i wsp. 2012 [156], opartego na 37 badaniach w populacji pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jajnika wskazują, że związek między PFS a OS wynosi 1 do 1, tj. jeśli efektem nowego leczenia farmakologicznego raka jajnika jest wydłużenie mediany PFS o x miesięcy, uzasadnione jest oszacowanie, że leczenie wydłuży również medianę całkowitego przeżycia o x miesięcy. Wyniki 2 badań

dotyczących pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jajnika (GOG - 172 i JGOG-3016) sugerują, że związek ten może wynosić od 1 do 2 lub więcej [156]. Uwzględniając tę zależność, NICE podkreśliło, że pomimo niedojrzałości danych z zakresu OS w badaniach dla olaparybu, oczekuje się, że leczenie analizowaną interwencją wydłuży OS [123];

- **cechuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii olaparybem w postaci tabletek jest zgodna z wynikami badań dla olaparybu stosowanego w postaci kapsułek twardych; niewielka liczba pacjentek została wycofana z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;**
- **wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby nie wiąże się z pogorszeniem jakości życia warunkowanej stanem zdrowia;**
- **wpisuje się w koncepcję leczenia radykalnego, które znacząco wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z obecnym standardem postępowania oraz ma potencjał postępowania prowadzącego do wyleczenia, co zostało podkreślone przez brytyjską agencję NICE [142];**
- **zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego/ChPL leczenie olaparybem będzie ograniczone do 24 miesięcy w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, co będzie się przekładało na możliwość kontroli długości trwania i ograniczenie kosztów tej terapii, a więc niezwykle istotne kwestie z perspektywy budżetu płatnika publicznego;**

Wysoka skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją *BRCA1/2* zaobserwowana w badaniu Study19, została potwierdzona w badaniu SOLO2, w którym wnioskowana interwencja była stosowana w postaci tabletek powlekanych. W obu badaniach odnotowano istotne wydłużenie zarówno czasu do progresji choroby jak i czasu do rozpoczęcia pierwszej czy drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Porównując dane z wyników badań SOLO2 oraz Study19 uzasadnione jest konserwatywne założenie co najmniej takiego samego efektu terapeutycznego po zastosowaniu olaparybu w formie tabletek w porównaniu do kapsułek. Również brytyjska agencja NICE uznała, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek i tabletek powlekanych jest taka sama [124].

Zaawansowany rak jajnika jest w zasadzie niemożliwy do wyleczenia. Wraz z kolejnymi nawrotami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają możliwości osiągnięcia

zadowolającej na nie odpowiedzi. Osiągnięcie długoterminowej remisji choroby jest więc kluczową, niezaspokojoną potrzebą w tej populacji pacjentek.

Olaparyb jest pierwszym spersonalizowanym lekiem zarejestrowanym w pierwotnym raku jajnika, wskazanym dla określonej, małej, genetycznie zdefiniowanej grupy kobiet z rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA*, którą można zidentyfikować za pomocą dostępnych testów.

Biorąc pod uwagę niezwykle korzystne wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz fakt, że korzyść kliniczna w zakresie PFS w badaniu SOLO1 wynosi 36,1 miesiąca w porównaniu z 13,6 miesiąca w badaniu SOLO2, niezwykle ważne jest, aby lek ten zastosować już w ramach I linii leczenia, co umożliwi osiągnięcie najlepszego efektu terapeutycznego, a potencjalnie nawet wyleczenia u pacjentek z analizowanej populacji oraz zmniejszy liczbę pacjentek leczonych z powodu raka nawrotowego.

Zastosowanie olaparybu w nowej formie farmaceutycznej (zarówno w populacji z nowo rozpoznany jak i nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej) – tabletek powlekanych, możliwych do przyjmowania niezależnie od posiłków, w porównaniu z kapsułkami twardymi, zmniejsza 4-krotnie liczbę przyjmowanych tabletek co jest dogodniejsze dla pacjentek i zwiększa stosowanie się do zaleceń wynikających z dawkowania.

Uwzględniając co najmniej taki sam efekt terapeutyczny po zastosowaniu olaparybu w formie tabletek jak i kapsułek w leczeniu pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, objęcie refundacją analizowanej interwencji również w postaci tabletek powlekanych nie zwiększy wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w ramach leczenia podtrzymującego po \geq II liniach leczenia.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze

środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/schematów leczenia w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [107] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [106], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla olaparybu, stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych polskich PTGO 2017 [18], [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79] oraz zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84]: bewacyzumab, rukaparyb, niraparyb, cediranib, olaparyb.

Stosowana zarówno w populacji pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jak i chorych z nowotworem nawrotowym, platynowrażliwym standardowa chemioterapia, oparta na schemacie dwulekowym, zawierającym pochodną platyny i taksan PTGO 2017 [18], [78], PTOK 2013 [27], PTG 2016 [79], NICE 2019 [82], BGCS 2017 [81], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80], ASCO 2016 [86], NCI 2018 [85], NCCN 2019 [84] nie stanowi komparatora dla olaparybu w analizowanych wskazaniach, ponieważ stosowana jest na innym etapie leczenia, tj. przed rozpoczęciem stosowania olaparybu, a jej celem jest indukcja odpowiedzi na leczenie, a nie jej utrzymanie.

Według zapisu w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [106]. Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 roku [107] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2020 roku [77], spośród wymienionych powyżej terapii celowanych, w Polsce refundowane są:

- bewacyzumab w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C58)”; podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm; niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika; dopuszczalna wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa;
- olaparyb, jedynie w postaci kapsułek twardych (50 mg) 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)”; podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej); chore platynowrażliwe (nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę), obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST).

Zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej substancje czynne tj. rukaparyb, niraparyb, cediranib w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej aktualnie (luty 2020):

- nie są refundowane ze środków publicznych w Polsce [77],
- nie stanowią przedmiotu oceny AOTMiT [93] w analizowanych wskazaniach, co wskazuje, że nie będą refundowane w Polsce w najbliższym czasie;

stąd też zostały wykluczone z grona potencjalnych komparatorów dla olaparybu w postaci tabletek powlekanych.

Nawrotowy rak jajnika – wybór komparatora

Jedyną substancją czynną o celowanym działaniu, która jest refundowana ze środków publicznych i stosowana w warunkach polskiej praktyki w nawrotowym raku jajowodu, pierwotnym raku otrzewnej i raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania u chorych platynowrażliwych jest olaparyb w postaci kapsułek twardych [77]. Olaparyb w postaci kapsułek twardych jest refundowany w subpopulacji pacjentek z rakiem o podtypie surowiczym, natomiast wnioskowana populacja w ramach niniejszej analizy nie zawiera ograniczenia do podtypu histologicznego raka.

Niemniej jednak, niski stopień zróżnicowania (ang. *high grade*) obserwowany jest w rakach surowiczych, co praktycznie wyklucza stosowanie olaparybu w postaci tabletek w innych podtypach histologicznych raka jajnika (np. w jasnokomórkowym lub śluzowym) [14], [141], [143], [151].

Ze względu na powyższe, populacja wnioskowana do objęcia refundacją olaparybem w postaci tabletek w praktyce obejmuje głównie chorych z podtypem surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

EMA w trakcie procesu rejestracyjnego Lynparzy® w postaci tabletek uznała, że raki surowicze i endometrialne mają podobną biologię i pochodzenie, w związku z czym nie ograniczyła wskazania rejestracyjnego dla olaparybu w postaci tabletek do podtypu histologicznego, pomimo, iż w badaniu SOLO-2 kryterium włączenia stanowił podtyp histologiczny raka: surowiczy lub endometrialny [139]. Należy nadmienić, że w badaniu rejestracyjnym dla postaci kapsułkowej (Study19) kryterium włączenia stanowił podtyp surowiczy raka jajnika i EMA dokonała rejestracji Lynparzy® jedynie w tym podtypie. Biorąc powyższe pod uwagę, EMA wykazała się pewnego rodzaju niekonsekwencją w rejestracji postaci kapsułkowej i tabletkowej Lynparzy®, rejestrując kapsułki jedynie w rakach surowicznych, natomiast tabletki bez ograniczenia do podtypu histologicznego, mimo bardzo zbliżonej populacji chorych z RCT SOLO-2 i Study19.

W badaniach klinicznych i praktyce klinicznej dominujący podtyp histologiczny niskozróżnicowanych raków jajnika stanowią nowotwory surowicze, a raki endometrialne lub mieszane rozpoznawane są bardzo rzadko [14], [101], [102].

Biorąc pod uwagę podobną biologię i pochodzenie raków o niskim stopniu zróżnicowania, rzadkość występowania podtypu endometrialnego o niskim stopniu zróżnicowania oraz opinie ekspertów klinicznych, można przypuszczać, że w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.80 dla olaparybu (kapsułki twarde) [77] w praktyce leczone są też pacjentki z podtypem endometrialnym, które stanowią niewielki odsetek wszystkich chorych. Wynika to z faktu, że nawet niewielka komponenta raka surowiczego w podtypie endometrialnym umożliwia zastosowanie olaparbu w postaci kapsułek w populacji, w której obecnie nie ma żadnej innej dedykowanej opcji leczniczej (wysoce niezaspokojona potrzeba zdrowotna).

Brytyjska agencja NICE w rekomendacji [124], dotyczącej finansowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w nawrotowym raku jajnika, raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej, jako komparator w subpopulacji pacjentek po 2 linii chemioterapii opartej na związkach platyny uznała placebo, niemniej jednak wybór ten wynikał z braku refundacji w Wielkiej Brytanii olaparybu w postaci kapsułek po II linii terapii (olaparyb w postaci kapsułek refundowany był dopiero po III linii chemioterapii, a więc na późniejszym etapie niż w Polsce).

Uwzględniając powyższe argumenty i zarejestrowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej oraz listę leków refundowanych w Polsce, w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z

mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny odpowiednim komparatorem dla olaparybu w postaci tabletek powlekanych będzie olaparyb w postaci kapsułek twardych, stanowiący jedyny refundowany lek w analogicznym wskazaniu.

Nowo zdiagnozowany rak jajnika – wybór komparatora

Większość zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej PTGO 2017 [78], PTOK 2013 [27], SIGN 2013 [83], ESMO 2013-2019 [88]-[89], SEOM 2016 [80] zaleca stosowanie bewacyzumabu, będącego inhibitorem angiogenezy, w ramach terapii konsolidującej, po uprzednim stosowaniu tego leku w ramach terapii skojarzonej I linii z pochodną platyny i taksanem. **Jednakże, po konsultacjach z ekspertami odnośnie praktyki klinicznej leczenia raka jajnika w Polsce, bewacyzumab wykluczono z grona komparatorów** dla olaparybu w postaci tabletek powlekanych, w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, które otrzymały I linię leczenia schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny i uzyskały odpowiedź na leczenie, z uwagi na:

- **niepewność EMA na temat skuteczności bewacyzumabu w subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*:** w publikacji Norquist i wsp. 2018 [138] dotyczącej rejestracyjnego badania klinicznego III fazy GOG-0218 dla bewacyzumabu w analizie *post hoc* wskazano, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii I linii (opartej na karboplatynie i paklitakselu), a następnie stosowanie bewacyzumabu w ramach leczenia konsolidującego w populacji pacjentek z mutacjami genów odpowiedzialnych za naprawę DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR), w tym *BRCA1* lub *BRCA2*, nie wpłynęło istotnie na wydłużenie czasu do progresji choroby [HR=0,95; 95% CI: 0,71; 1,26], z kolei w populacji chorych bez mutacji w genach związanych z HRR (w tym *BRCA1* lub *BRCA2*), dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii a następnie stosowanie go w ramach leczenia konsolidującego wydłużyło istotnie medianę PFS [HR=0,71; 95% CI: 0,60; 0,85, p=0,0001].
Ostatecznie, w publikacji wskazano, że status mutacji nie modyfikował w istotny sposób wpływ terapii bewacyzumabem na progresję choroby, jednak ww. niepewność podniosła EMA w trakcie rejestracji olaparybu [139].
- **pozytywna ocena EMA w czasie rejestracji olaparybu w postaci tabletek odnośnie wyboru odpowiedniego komparatora (tj. placebo) w badaniu SOLO-1:** EMA podkreśliła, że na czas planowania badania SOLO-1 nie było dostępne żadne dedykowane pacjentom z mutacją *BRCA 1/2* celowane leczenie, dlatego też chorzy ci w praktyce klinicznej mieli oferowane te same opcje leczenia, co pozostali chorzy z rakiem jajnika (w tym bewacyzumab). Biorąc pod uwagę niepewność odnośnie do skuteczności bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z mutacją w genie *BRCA1/2* (przedstawione w punkcie powyżej) oraz istotną toksyczość

bewacyzumabu (m.in. nadciśnienie tętnicze, neutropenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, gorączka neutropeniczna, zaburzenia w gojeniu ran oraz ropnie / przetoki / perforacje żołądkowo-jelitowe) **EMA uznała, że zastosowanie placebo w ramieniu kontrolnym jest uzasadnione** [139],

- **do badania SOLO1 nie rekrutowano pacjentek stosujących wcześniej bewacyzumab zarówno w kombinacji z chemioterapią opartą na związkach platyny i taksanie, jak i w ramach leczenia konsolidującego [101], stąd brak dowodów na skuteczność olaparybu stosowanego po chemioterapii I linii z zastosowaniem pochodnej platyny, taksanu i bewacyzumabu; brak dowodów na skuteczność olaparybu po uprzednim stosowaniu bewacyzumabu w ramach leczenia konsolidującego podkreśliła również francuska agencja HAS [154];**
- **brytyjska agencja NICE uznała, że dla pacjentek z noworozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją BRCA nie ma aktualnie dostępnych żadnych innych, alternatywnych opcji leczenia podtrzymującego, a wybór placebo (brak aktywnej terapii podtrzymującej) jako komparatora w analizowanej populacji pacjerek jest zasadny [145]; również kanadyjska agencja CADTH [120] oraz francuska HAS [154] uznały placebo (brak aktywnej terapii podtrzymującej) jako odpowiedni komparator dla olaparybu;**
- **różnice w kryteriach włączenia:** bewacyzumab jest refundowany w Polsce jedynie w ściśle sprecyzowanej subpopulacji chorych z chorobą resztkową (> 1 cm po zabiegu cytoredukcji), stąd chorzy z chorobą resztkową po cytoredukcji otrzymują refundowane leczenie bewacyzumabem dedykowane takim przypadkom, a nie zaś olaparyb (leki te nie stanowią wobec siebie alternatywy),
- **sposób realizacji programów lekowych w Polsce:** w ramach programu lekowego B.50 [77], warunkiem obligatoryjnym przed zastosowaniem bewacyzumabu w ramach terapii konsolidującej jest uprzednia chemioterapia indukująca remisję z zastosowaniem schematu trójlekowego (karboplatyna+paklitaksel+bewacyzumab), z kolei w badaniach dla olaparybu pacjentki stosowały wcześniej chemioterapię dwulekową opartą na pochodnej platyny i taksanie [102], [134] – co oznacza inny punkt startu terapii dla olaparybu i bewacyzumabu. Zatem moment wyboru najbardziej optymalnej terapii dla pacjenta przypada w innym punkcie czasowym, przez co leki te (bewacyzumab / olaparyb) nie konkurują ze sobą.

Finansowany ze środków publicznych schemat leczenia w programie lekowym B.50 u pacjentek z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji (> 1cm) – tj. chemioterapia indukcyjna karboplatyna +paklitaksel +bewacyzumab a następnie bewacyzumab w leczeniu konsolidującym, stanowi integralną całość; w przypadku uwzględnienia bewacyzumabu jako komparatora dla olaparybu w ramach terapii podtrzymującej, w praktyce oznaczałoby to dopuszczenie w Polsce możliwości uczestnictwa pacjentek w dwóch programach lekowych równocześnie, w tym realizacji części programu lekowego, a dokończenie terapii w ramach innego, pokrewnego programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przytoczone powyżej argumenty wskazują, że pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które otrzymały standardową chemioterapię dwulekową oraz wykryto u nich mutację BRCA1/2, nie mają aktualnie w Polsce dostępu do ukierunkowanego, skutecznego, aktywnego leczenia podtrzymującego po chemioterapii I linii, stad za odpowiedni komparator dla olaparybu w postaci tabletek powlekanych w analizowanym wskazaniu uznano obserwację (brak aktywnej terapii podtrzymującej - „watch and wait” czyli obserwacja i regularna kontrolna zgodnie z zaleceniami w rozdziale 2.8.1./stosowanie placebo).

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanym w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego wybrano:

- w populacji pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu

zróżnicowania, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z obiektywną odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (całkowitą lub częściową) – brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo):

- **w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny – olaparyb (Lynparza®) w postaci kapsułek twardych.**

Wybór powyższych komparatorów pozostaje zgodny z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia podtrzymującego u chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby;
 - ryzyko zgonu,
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
 - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT)
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich],
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 zgodnie z CTCAE;
 - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej. Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega

interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [110].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [110], [111], [112]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. *cross-over*), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. W badaniach klinicznych postęp choroby jest oceniany najczęściej przez lokalnego lekarza na podstawie kryteriów RECIST. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*; BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [144].

W przeglądzie systematycznym, opartym na 37 badaniach w populacji pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem jajnika, przeprowadzonym przez Sundar i wsp. 2012 [156], wykazano, że związek między PFS a OS wynosi 1 do 1, tj. jeśli efektem nowego leczenia farmakologicznego raka jajnika jest wydłużenie mediany PFS o x miesięcy, uzasadnione jest oszacowanie, że leczenie wydłuży również medianę całkowitego przeżycia o x miesięcy. Wyniki 2 badań dotyczących pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jajnika (GOG - 172 i JGOG-3016) sugerują, że związek ten może wynosić od 1 do 2 lub więcej [156]. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [113] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [110].

Pomimo braku jednoznacznej definicji wyleczenia raka, zazwyczaj przyjmuje się, że brak progresji/wznowy choroby przez 5 lat (po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie) jest równoznaczny z wyleczeniem pacjenta [146], [147]. Zaktualizowane analizy danych z bazy Edinburgh Ovarian Cancer Database, wskazują, że u pacjentek z nowo zdiagnozowanym,

zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA*, u których w ciągu 5 lat od diagnozy i leczenia nie nastąpił nawrót, prawdopodobieństwo wznowy jest niskie. W raporcie sporządzonym przez NICE a poświęconym olaparybowi założono zachowawczo, że u chorych z nowo rozpoznanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA*, u których przez 7 lat od momentu zakończenia terapii nie doszło do wznowy choroby, ryzyko zgonu jest równe ryzyku w populacji ogólnej, dopasowanej pod względem płci, wieku oraz statusu mutacji *BRCA* [142].

Biorąc pod uwagę, że populację docelową stanowią pacjentki, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) po uprzedniej chemioterapii z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a olaparyb stosuje się w ramach terapii podtrzymującej, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako zmniejszenie wielkości guza) nie stanowi bezpośredniego celu ocenianej interwencji. Istotnym parametrem będzie natomiast ocena progresji choroby, czasu do jej wystąpienia jak również czasu do kolejnej/kolejnych terapii przeciwnowotworowych.

Jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywołanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stosowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii [113].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. OLAPARYB W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej olaparyb w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*.

Tabela 28. Olaparyb w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, które otrzymały leczenie schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny (luty 2020).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna opinia nr 422/2019, z dnia 23 grudnia 2019 r. [152]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p>	<p>Pozytywna opinia AOTMiT nr 116/2018 z dnia 23 grudnia 2019 r [153]</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i Prezes Agencji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) zaopiniowali pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wcześniejsze leczenie obejmowało: leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x). Doprecyzowano także informacje dot. rozpoznania: mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu <i>BRCA1</i>, liczne łagodne polimorfizmy w genie <i>BRAC2</i>, zaawansowanie III/IV wg FIGO.</p>
Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	<p>Negatywna opinia nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r. [114]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego</p>	<p>Negatywna opinia nr 16/2016, z dnia 1 kwietnia 2016 r. [115]</p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®, olaparyb, kapsułki</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>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 C.56, C.57, C.48).</p> <p>Rada zaznaczyła, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza® (olaparyb) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy poczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p>	<p>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> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®. Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz.</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (Lynparza®, olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, lub nawrotowym zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA* oraz komparatora, który w ramach leczenia podtrzymującego, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, stanowi Lynparza® - olaparyb w postaci kapsułek twardych. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, które otrzymały leczenie schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny (luty 2020).

Agencja	Nazwa handlowa/substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia Komitet ekspertów pCODR zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika o	Grudzień 2019

Agencja	Nazwa handlowa/substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p>niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją w genie <i>BRCA</i>, (germinalną lub somatyczną) z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny (składającej się z co najmniej 4 cykli).</p> <p><u>Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej poprzez obniżenie ceny leku.</u></p>	
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	<p>Pozytywna opinia [121] Komitet ekspertów pCODR zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), z mutacją genu <i>BRCA</i> (germinalną lub somatyczną, stwierdzoną w oparciu o zatwierdzone testy), którzy ukończyli co najmniej dwie wcześniejsze linie chemioterapii oparte na pochodnych platyny i uzyskali całkowitą lub częściową radiologiczną odpowiedź na leczenie, z uwagi na akceptowalny poziom efektywności kosztowej.</p> <p>Komitet jednocześnie zaznaczył, że rekomendacja dotyczy olaparybu w formie kapsułek, która jest aktualnie dopuszczona do obrotu w Kanadzie. Biorąc pod uwagę wyniki badania SOLO-2, istotna jest informacja od Producenta, kiedy olaparyb w formie tabletek będzie dostępny w Kanadzie. W przypadku dopuszczenia do obrotu tabletek, płatnik może chcieć rozważyć implementację tej formy farmaceutycznej (do refundacji).</p>	Wrzesień 2017
		<p>Negatywna opinia [122] Komitet ekspertów pCODR nie rekomendował refundacji olaparybu, w monoterapii, w terapii podtrzymującej dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na związkach platyny, z uwagi na brak pewności z zakresie skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo oraz ograniczenia dostępnych dowodów z analizy w podgrupach z badania fazy II.</p>	Wrzesień 2016
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna rekomendacja [124] NICE zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu (w postaci tabletek) w terapii podtrzymującej nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u pacjentów z odpowiedzią po chemioterapii opartej na związkach platyny jedynie u chorych:</p> <p>a) z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA</i>, które otrzymały 3 lub więcej kursów chemioterapii opartej na związkach platyny i producent dostarczy olaparyb zgodnie z ustaleniami handlowymi (bez ograniczeń do Cancer Drugs Fund [CDF]);</p> <p>b) z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, które otrzymały 2 kursy chemioterapii opartej na związkach platyny - w ramach CDF.</p>	Styczeń 2020
		<p>Pozytywna rekomendacja [123] NICE zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu w terapii podtrzymującej zaawansowanego (III lub IV stopień wg FIGO), niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z</p>	Sierpień 2019

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Nazwa handlowa/substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		mutacją w genie <i>BRCA</i> , po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny.	
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	Pozytywna opinia [125] NICE zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu w postaci kapsułek, w leczeniu dorosłych pacjentów z surowicznym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> , którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, jedynie gdy: - pacjenci otrzymali co najmniej 3 lub więcej kursów chemioterapii opartej na związkach platyny; - koszt stosowania olaparybu dla pacjentów, którzy będą nadal leczeni po 15 miesiącach będzie odpowiedni.	Styczeń 2016
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia [127]. SMC zarekomendował refundację olaparybu (w postaci tabletek) w terapii podtrzymującej dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień III lub IV wg FIGO), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA1/2</i> (germinalną lub somatyczną), z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po chemioterapii I linii opartej na związkach platyny. Warunkiem opinii jest zapewnienie efektywności kosztowej zgodnie z zatwierdzonym porozumieniem <i>NHSScotland Patient Access Scheme (PAS)</i> , na podstawie której podjęto decyzję lub ceny leku równoważnej lub niższej.	Grudzień 2019
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	Pozytywna opinia [126] SMC zarekomendował refundację olaparybu, w monoterapii, w terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją genu <i>BRCA</i> (germinalną i/lub somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.	Październik 2016
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [128] Olaparyb w formie tabletek, w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z zaawansowanym (III lub IV stopień wg FIGO) niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją germinalną i/lub somatyczną w genie <i>BRCA1/2</i> , u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po pierwszej linii leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny, nie podlega ocenie przez AWMSG, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.	Maj 2019
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	Brak opinii [129] Olaparyb w formie kapsułek, w monoterapii, w terapii podtrzymującej dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją genu <i>BRCA</i> (germinalną i/lub somatyczną), o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny nie podlega ocenie przez AWMSG, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.	Marzec 2015
Haute Autorité de Santé (HAS)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych	Pozytywna opinia [154] HAS zarekomendował refundację olaparybu w postaci tabletek powlekanych, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z	Grudzień 2019

Agencja	Nazwa handlowa/substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	[interwencja wnioskowana]	zaawansowanym (stopień III lub IV wg FIGO) pierwotnym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z mutacją w genach BRCA1/2 (germinalną lub somatyczną) z częściową lub całkowitą odpowiedzią na I linię chemioterapii opartą na związkach platyny.	
	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia [130] HAS zarekomendował refundację olaparybu w postaci tabletek (100 mg, 150 mg), w monoterapii, w terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym , surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją genu <i>BRCA</i> ½ (germinalną i/lub somatyczną), o niskim stopniu zróżnicowania, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Rekomendowany poziom refundacji: 100%.	Grudzień 2018
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	Pozytywna opinia [131] HAS zarekomendował refundację olaparybu w postaci kapsułek (50 mg), w monoterapii, w terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją genu <i>BRCA</i> (germinalną i/lub somatyczną), o niskim stopniu zróżnicowania, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.	Czerwiec 2015
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	Brak opinii [132].	-
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	Brak opinii [132].	-
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana]	Negatywna opinia [157] PBAC wydał negatywną opinię w sprawie refundacji olaparybu w postaci tabletek, w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu (high grade) lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami 4. lub 5. klasy BRCA1/2, u pacjentek z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. PBAC uznał ciągłą potrzebę poprawy skuteczności leczenia 1. linii raka jajnika. Olaparyb zapewnił istotną korzyść niektórym pacjentom w opóźnieniu nawrotu, co może być klinicznie ważnym rezultatem. PBAC jednocześnie uznał model efektywności kosztowej za niepewny, z uwagi na m.in. jego złożoność i optymistyczne założenia dotyczące zakresu korzyści z przeżycia całkowitego. PBAC uznał: wartość współczynnika efektywności kosztowej za wysoką przy wnioskowanej cenie; za przeszacowany zakres stosowania olaparybu w leczeniu po 1 linii; za niedoszacowane zmniejszenie stosowania olaparybu po 2 linii.	Listopad 2019
		Pozytywna opinia [116] PBAC zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu w postaci tabletek, w leczeniu nawrotowego , surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami germinalnymi klasy 4. lub	Marzec 2018

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Nazwa handlowa/substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		5. <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> , w oparciu o minimalizację kosztów względem olaparybu w postaci kapsułek. Wydając to zalecenie, PBAC zauważył, że producent zamierza wycofać formę kapsułek tego leku z rynku, a ponadto nowa forma farmaceutyczna olaparybu (tabletki) jest mniej obciążająca dla pacjentów. BPAC zaleca aby cena tabletek była porównywalna względem kapsułek, z uwzględnieniem równoważnych dawek leku.	
	Lynparza® - olaparyb w formie kapsułek twardych [komparator]	Pozytywna opinia [117] PBAC zarekomendował pozytywnie refundację olaparybu w postaci kapsułek, w leczeniu surowiczego (lub z komponentą surowiczą) raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), z mutacją w genie <i>BRCA</i> . PBAC podkreślił, że olaparyb zapewnia, dla niektórych pacjentów, znaczącą poprawę skuteczności w stosunku do najlepszej opieki wspomagającej. PBAC uznał, że pomimo niepewności w zakresie korzyści wynikających z przeżycia całkowitego, efektywność kosztowa, po redukcji ceny była akceptowalna.	Listopad 2016
		Negatywna opinia [118] PBAC nie zarekomendował refundacji olaparybu w formie kapsułek, w leczeniu surowiczego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>), ponieważ przedstawiony model ekonomiczny nie był zgodny z obserwowanymi wynikami badania klinicznego. Ogólna korzyść w zakresie przeżycia była znacznie zawyżona w przedstawionym modelu. Po korekcie modelu efektywność kosztowa byłaby nie do przyjęcia.	Lipiec 2016
		Decyzja odroczone [119] PBAC odroczył decyzję odnośnie zasadności refundacji olaparybu w postaci kapsułek, w leczeniu podtrzymującym kobiet z surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> (<i>BRCAm</i>) i o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high grade</i>). PBAC uznał, że istnieje silna kliniczna potrzeba doustnego, dobrze tolerowanego leczenia podtrzymującego, takiego jak olaparyb i że przedstawione dane wykazały poprawę ogólnego czasu przeżycia w podgrupie pacjentek z mutacją genu <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> . Jednak wskaźnik efektywności kosztowej (ICER) przedstawiony we wniosku był zaniżony, a cena leku zbyt wysoka.	Marzec 2016

Stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu w postaci tabletek w terapii podtrzymującej nawrotowego, jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami *BRCA1* i/lub 2 jest rekomendowane przez australijską agencję PBAC (tylko typ surowiczy) [116], **brytyjską NICE** [124], oraz **francuską HAS** [130].

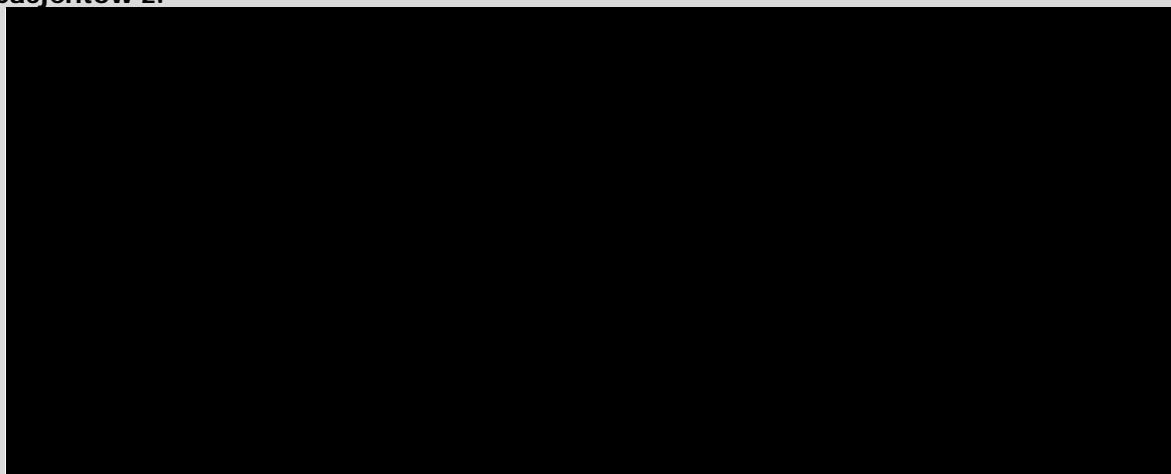
Z kolei **brytyjska agencja NICE** pozytywnie zaopiniowała refundację olaparybu w terapii podtrzymującej zaawansowanego (III lub IV stopień wg FIGO), niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny, określając skuteczność ocenionej interwencji jako

imponującą i bezprecedensową [123]. Pozytywne rekomendacje finansowe dotyczące zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w raku nowo zdiagnozowanym wydały **również kanadyjska agencja CADTH** [120], **szkocka SMC** [127] oraz **francuska HAS** [154], które podkreśliły istotne statystycznie i klinicznie korzyści ze stosowania olaparybu, przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa i wygodnej formie podania.

Walijaska agencja AWMSG odstąpiła od oceny wnioskowanej interwencji, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE [77], a **szwedzka agencja SBU** nie wydała stanowiska dotyczącego zasadności finansowania ze środków publicznych olaparybu (Lynparza®) w postaci tabletek powlekanych, we wnioskowanych wskazaniach. Australijska Agencja PBAC [157] wydała negatywną opinię w sprawie refundacji olaparybu w postaci tabletek, w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu (high grade) lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami 4. lub 5. klasy BRCA1/2, u pacjentek z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Olaparyb (Lynparza®) **w postaci kapsułek twardych**, uzyskał finalnie pozytywne rekomendacje odnośnie stosowania w leczeniu podtrzymującym surowiczego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu różnicowania (*high grade*), z mutacją w genie *BRCA*, wydane przez agencje **PBAC** [117], **CADTH** [121], **NICE** [123], **SMC** [126] oraz **HAS** [131]. Jedynie **agencja SBU** nie wydała stanowiska w zakresie finansowania ze środków publicznych olaparybu w postaci kapsułek, a AWMSG odstąpiło od oceny, ze względu na opinię przygotowaną przez NICE [129].

Zgodnie z najnowszymi informacjami uzyskanymi od Zamawiającego (luty 2020), Lynparza® jest refundowana w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z:



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Uzgodniony Program lekowy „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)“.
- [2] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf (luty 2020).
- [3] Ovarian Cancer, MDAnderson Cancer Center, The University of Texas, <http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/cancer-types/ovarian-cancer/index.html> (wrzesień 2019).
- [4] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/Patient/page1> (wrzesień 2019).
- [5] Sadłecki P, Walentowicz-Sadłecka M, Grabiec M. Molecular diagnosis in type I epithelial ovarian cancer. *Ginekologia Polska* 2017, 88(12):692-697.
- [6] Krajowy Rejestr Nowotworów – Rak jajnika, <http://onkologia.org.pl/rak-jajnika/#e> <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jajnika-c56/> (wrzesień 2019).
- [7] Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. Red. Kozierkiewicz A, Topór-Mądry R. Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
- [8] Ciemiński A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. *Curr. Gynecol. Oncol* 2013; 11 (3):217-228.
- [9] Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P i wsp. Pierwotny surowiczny rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie. *Gin. Onkol* 2007, 5 (1):15-21.
- [10] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58> http://onkologia-online.pl/icd10/index/1136,nowotwor_zlosliwy_przestrzeni_zaotrzewnowej_i_otrzewnej (luty 2020)
- [11] NZOZ Centrum Diagnostyki, Zakład Patomorfologii w Krośnie. <http://www.e-histopatologia.pl/nowotwory/rak-jajnika> (luty 2020).
- [12] Jaszczyńska-Nowinka K. Rozprawa Doktorska – Ocena stężeń SDF1 i ekspresji jego receptora CXCR4 u chorych na raka jajnika. 2011.
- [13] Tavassoli FA, Devilee P. (Ed.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs IARC Press: Lyon 2003.
- [14] Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postepy Hig Med Dośw* , 2015; 69: 1275-1290.
- [15] Gajewski P. red. Interna Szczeklika stan wiedzy na rok 2013. *Medycyna Praktyczna* 2013; 10(C):2171-2714.
- [16] Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - shifting the paradigm. *Human pathology*. 2011;42(7):918-931.
- [17] Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika— nowe spojrzenie ra pochodzenie i histogeneze. *Ginekol Pol.* 2012, 83. 454-457.
- [18] Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- [19] Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ i wsp. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2012;10(5):296-306.
- [20] Tone AA, Begley H, Sharma M i wsp. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from *BRCA* mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(13):4067-4078.
- [21] Carlson JW, Miron A, Jarboe EA i wsp. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4160-4165.

- [22] Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. 'Primary peritoneal' high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):470-473.
- [23] Blecharz P, Karolewicz K, Urbański K. Rodzinny rak jajnika. Rola dysfunkcji genu *BRCA1* w odpowiedzi na leczenie chemiczne. *Ginekol Pol.* 2011; 82: 214-220.
- [24] Lockwood CJ. Dochodzenie do sedna sprawy, czyli związek między *BRCA1* i *BRCA2* a ryzykiem rozwoju raka jajnika i rokowaniem chorych. *Ginekologia po Dyplomie 2012*; lipiec, 20-21.
- [25] Wytyczne postępowania klinicznego dla lekarzy położników i ginekologów. Uwarunkowany genetycznie rak piersi i jajnika. *Ginekologia po Dyplomie*, lipiec 2010, 73-79.
- [26] <http://www.zbadajBRCA.pl/jak-badac/mutacje-germinalne> (wrzesień 2019).
- [27] Kornafel J, Mądry R, red. Nowotwory kobiecego układu płciowego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.
- [28] Onkologia Hematologia - największy portal dla lekarzy i pacjentów. http://onkologia-online.pl/cancer/show/12,rak_jajnika/107 (wrzesień 2019).
- [29] Deng K, Yang C, Tan Q i wsp. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecol Oncol.* 2018;150(3):460-465.
- [30] Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G i wsp. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2005;45(3):211-214.
- [31] Rogulski L, Olejak A. Zastosowanie biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka jajnika. *Przegląd Menopauzalny* 2008; 6: 301-307.
- [32] Gadomska H. Rak jajnika – Diagnostyka. *Borgis – Nowa Medycyna* 2000; 8. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1435,rak-jajnika-diagnostyka.html> (wrzesień 2019).
- [33] Onkologia kliniczna. Red. Krzakowski M. Tom II. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. Wydawnictwo Borgis. 2006.
- [34] Białas P, Jankowska A. Biochemiczne markery nowotworowe raka piersi i jajnika. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2015; 2(43): 115-121.
- [35] Zalewski K, Misiek M, Gózdź S i Bidziński M. Nowy system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej – stan na 2014 rok. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2015; 11(3): 129-134.
- [36] Program „Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika” na lata 2018-2021. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-i-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-wysokiego-dziedzicznie-uwarunkowanego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-na-lata-2018-2021> (wrzesień 2019)
- [37] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L, Szczyluk C. Postępowanie chirurgiczne w profilaktyce raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1/BRCA2*. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 51-56.
- [38] SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (wrzesień 2019).
- [39] Cancer Research UK http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cstream-node/surv_1yr_ovary_2.pdf (wrzesień 2019)
- [40] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK i wsp. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259.
- [41] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P i wsp. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl I: S 161-192.
- [42] Usach I, Blansit K, Chen LM i wsp. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *Am J Obstet Gynecol*, 2014 Aug 18.
- [43] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C i wsp. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2012;307(4):382-390.

- [44] Zhong Q, Peng HL, Zhao X i wsp. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015; 21(1):211-220.
- [45] Majdak EJ, Debniak J, Milczek T i wsp. Prognostic Impact of *BRCA1* Pathogenic and *BRCA1/BRCA2* Unclassified Variant Mutations in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1004-1012.
- [46] Szatkowski W, Muzykiewicz K, Jasiówka M i wsp. Comparison of effectiveness of treatment of patients with sporadic and germline *BRCA1*-related ovarian cancer. *Ginekol Pol.* 2016;87(6):422-425. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2016.0019/37530 (wrzesień 2019)
- [47] Agarwal R, Kaye SB. Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture? *Annals of Oncology* 2005; 15(1): 4-6. <https://academic.oup.com/annonc/article/16/1/4/181090> (wrzesień 2019)
- [48] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N i wsp. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-2612.
- [49] Meder J. red. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie 2011; 8: 89-92.
- [50] Kieszowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. *OncoReview* 2013; 3(2): 119-128.
- [51] Kozaka J. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2014; 2: 66-72.
- [52] Strąg-Lemanowicz A, Leppert W. Rola onkologicznego leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8, 1: 11–22.
- [53] Subocz M, Popławska B, Bielawska A, Bielawski K. Pochodne platyny w chemioterapii chorób nowotworowych. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2011, 65, 4, 70–76.
- [54] Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/cisplatinum_accord_spc_0.pdf (wrzesień 2019)
- [55] Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Hospira (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira\(6mg-ml-5ml\)_VarIB035_2012-06-29.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira(6mg-ml-5ml)_VarIB035_2012-06-29.pdf) (wrzesień 2019)
- [56] Le T, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advance stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;98(1):39-44.
- [57] Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E i wsp. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):236-243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596061/> (wrzesień 2019)
- [58] Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer.* 2017;140(11):2451-2460.
- [59] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259.
- [60] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9-32.
- [61] GLOBOCAN
- | | |
|---------|---|
| Europa | http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=17182&title=Ovary&sex=2&type=0&window=1&europe=4&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 |
| Azja | http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx |
| Ameryka | http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=17182&title=Ovary&sex=2&type=0&window=1&america=2&sort=4&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 |
| Oceania | http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=17182&title=Ovary&sex=2&type=0&window=1&oceania=5&sort=4&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 |

- Afryka http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=17182&title=Ovary&sex=2&type=0&window=1&africa=1&sort=4&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 0 (wrzesień 2019)
- [62] Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a *BRCA1/2* Mutation. *Mol Diagn Ther* 2015; 19:351–364.
- [63] Helpman L, Zidan O, Friedman E i wsp. Young Israeli women with epithelial ovarian cancer: prevalence of *BRCA* mutations and clinical correlates. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(5):e61.
- [64] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> Zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika; Zgony na nowotwór złośliwy jajnika (luty 2020)
- [65] Menkiszak J, Gronwald J, Górski B i wsp. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2003;106(6):942-5.
- [66] Gronwald J, Ochman K, Debniaik J i wsp. Cancer risks in first degree relatives of *BRCA* I mutation carriers: effects of mutation and probanci disease status. *J Med Genet* 2006;43(5):424-428.
- [67] Blecharz P, Szatkowski W, Bodzek M, Łuczyńska E. Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na *BRCA1/zależnego* raka jajnika. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 353-356.
- [68] Brożek I, Ochman K, Debniaik J i wsp. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol On col*. 2008; 108(2): 433-437.
- [69] Ratajska M, Krygier M, Stukan M i wsp. Mutational analysis of *BRCA1/2* in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent *BRCA1/2* alterations detected by next generation sequencing. *J Appl Genetics* 2015; 56:193–198.
- [70] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L i wsp. Clinical features and outcomes of germline mutation *BRCA1* -linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2016; 14:1. DOI 10.1186/s13053-015-0044-z.
- [71] Kowalik A, Siólek M, Kopczyński J i wsp. *BRCA1* founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution *BRCA1/2* next-generation sequencing study. *PLoS One*. 2018 Jul 24;13(7):e0201086. doi: 10.1371/journal.pone.0201086.
- [72] Uchwały Rady NFZ <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (wrzesień 2019).
- [73] Nojszewska E. [red]. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016.
- [74] Jelovac D, Armstrong DK. Najnowsze osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu chorych na raka jajnika. *CA Cancer J Clin* 2011, 61: 183-203.
- [75] Płużański A. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype *Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331–335.
- [76] Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A i wsp. Badania kontrolna po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64(5): 415-435.
- [77] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r> (luty 2010).
- [78] Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, wersja 1.2015.
- [79] PTG, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; 1(3): 127–129.
- [80] Santaballa A, Barretina P, Casado A i wsp. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin. Transl. Oncol* 2016; 18(12): 1206-1212.
- [81] Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D i wsp. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. 2017.
- [82] NICE clinical guideline 2018. Managing suspected early (stage I) ovarian cancer. Managing advanced (stage II-IV) ovarian cancer. Update: August 2019 <https://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer#path=view%3A/pathways/ovarian->

- cancer/managing-advanced-stage-ii-iv-ovarian-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-maintenance-treatment (wrzesień 2019).
- [83] SIGN 135. Management of epithelial ovarian cancer - A national clinical guideline. SIGN 2013.
- [84] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian cancer – Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. NCCN version 1.2019.
- [85] NCI, National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/_677 (wrzesień 2019).
- [86] ASCO, American Society of Clinical Oncology, <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.68.6907> (wrzesień 2019).
- [87] CCO, Cancer Care Ontario. Francis J, Coakley N, Elit E i wsp. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. 2017, version 4.
- [88] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C i wsp. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(6): vi24–vi32. https://academic.oup.com/annonc/article/24/suppl_6/vi24/161051 (wrzesień 2019).
- [89] Colombo N, Sessa C, du Bois A i wsp. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019; 30: 672–705.
- [90] AHS, Alberta Health Services. EPITHELIAL OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, AND PRIMARY PERITONEAL CANCER 2013.
- [91] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (kapsułki twarde).
- [92] Komisja Europejska – Rejestr Produktów Leczniczych <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm> (luty 2020).
- [93] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (luty 2020).
- [94] FDA Approval Lynparza <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm572143.htm> (wrzesień 2019)
- [95] FDA Approval Lynparza <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm628876.htm> (wrzesień 2019)
- [96] FDA Approval Lynparza <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm572143.htm> https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208558s006lbl.pdf (wrzesień 2019)
- [97] <https://www.empr.com/news/lynparza-capsules-permanent-discontinuation-olaparib-ovarian-cancer/article/792986/> (wrzesień 2019)
- [98] Farmer H, McCabe N, Lord CJ i wsp. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005;434(7035):917-921.
- [99] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nature Biotechnology*. 2011;29(5):373-374.
- [100] Moore KN, Birrer MJ. Administration of the tablet formulation of olaparib in patients with ovarian cancer: practical guidance and expectation. *The Oncologist* 2018; 23: 1-7.
- [101] Moore K, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- [102] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274–1284.
- [103] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-1392.
- [104] Mateo J, Moreno V, Gupta A i wsp. An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Target Oncol* 2016;11:401–415.
- [105] <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425247.2011.628311?journalCode=iedd20> (wrzesień 2019).
- [106] 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 leku, środka spożywczego specjalnego

- przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (luty 2020).
- [107] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (luty 2020).
- [108] Olejek A, Waksmański B. Nawrotowy platynowrażliwy i platynooporny nabłonkowy zaawansowany rak jajnika. *Gin Onkol* 2007; 5(3): 140-150.
- [109] Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer. Springerplus. 2016; 5(1): 1197.
- [110] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (wrzesień 2019).
- [111] Lebwohl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J*. 2009; 15(5): 386-394.
- [112] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [113] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf (wrzesień 2019).
- [114] Stanowisko nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r. Rady Przejrzystości AOTMiT w sprawie 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, 57, C48).
- [115] Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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).
- [116] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, marzec 2018, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf> (wrzesień 2019).
- [117] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, listopad 2016 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf> (luty 2020)
- [118] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, lipiec 2016 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-07/first-time-decisions-not-to-recommend-2016-07.pdf> (luty 2020).
- [119] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, marzec 2016 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-03/deferrals-2016-03.pdf> (luty 2020).
- [120] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, grudzień 2019 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_fnRec_2019-12-04_ChairApproved_Post_05Dec2019_final.pdf (luty 2020).
- [121] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, wrzesień 2017 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynparza_resub_fn_rec.pdf (luty 2020)
- [122] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, wrzesień 2016 https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaparib_lynparza_oc_fn_rec.pdf (luty 2020)
- [123] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/chapter/1-Recommendations> (luty 2020).
- [124] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-relapsed-platinumsensitive-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-pdf-82609010538181> (luty 2020)
- [125] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, wrzesień 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381/chapter/1-Recommendations> (luty 2020).

- [126] SMC, Scottish Medicines Consortium, październik 2016 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2068/olaparib_lynparza_resub_final_oct_2016_revised_201016_for_website.pdf (luty 2020).
- [127] SMC, Scottish Medicines Consort, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4940/olaparib-lynparza-final-november-2019-for-website.pdf> (luty 2020).
- [128] AWMSG All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3805> (luty 2020).
- [129] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, marzec 2015 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/226> (luty 2020).
- [130] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17075_LYNPARZA_comp_PIS_INS_Avis3_CT17075.pdf (luty 2020).
- [131] HAS, Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14098_LYNPARZA_PIC_INS_Avis2_CT14098.pdf (luty 2020).
- [132] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/sv/> (luty 2020).
- [133] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE i wsp. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21456> (wrzesień 2019).
- [134] Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E i wsp. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19:(8):1126-1134.
- [135] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861.
- [136] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2018; 119(9): 1075-1085.
- [137] Analiza weryfikacyjna dla olaparybu w postaci kapsułek twardych http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf (luty 2020).
- [138] Norquist BM, Brady MF, Harrell Mi i wsp. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 2018: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018 February 15; 24(4): 777-783.
- [139] Lynparza. Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), April 2019.
- [140] Piek JM, Torrensa B, i wsp. Histopathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-associated intraperitoneal cancer: a clinic-based study. *Fam Cancer.* 2003;2(2):73-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574155> (wrzesień 2019).
- [141] Lisio MA, Fu L, Goyeneche A i wsp. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb; 20(4): 952. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412907/> (wrzesień 2019).
- [142] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/evidence/committee-papers-pdf-6898280077> (luty 2020).
- [143] Berns EM, Bowtell DD. The changing view of high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Res.* 2012;72(11): 2701-2704.
- [144] Floquet A, Vergote I, Colombo N i wsp. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecologic Oncology* 2015, 136: 37-42.
- [145] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598/chapter/3-Committee-discussion> (luty 2020).
- [146] Doctor approved cancer information from ASCO <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/cancer-terms> (listopad 2019)
- [147] National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis#cure-remission-difference> (listopad 2019)
- [148] ChPL Rubraca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2019)

- [149] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2018. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf (listopad 2019)
- [150] Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 May 30;8(57):97657-97670. doi:10.18632/oncotarget.18280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722593/> (listopad 2019)
- [151] AOTMiT. Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych). Nr: OT.422.105.2019. Grudzień 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/286/RPT/286_OT_422.105.2019_opracowanie_RDTL_Lynparza_C56.pdf (luty 2020).
- [152] Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/286/ORP/u_51_540_191223_o_422_lynparza_olaparib_rdtl_zacz.pdf (luty 2020).
- [153] Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/286/REK/Rdtl_116_2019_Lynparza_czarna.pdf (luty 2020).
- [154] HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf (luty 2020).
- [155] Lorusso D, Tripodi E, Maltese G i wsp. Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1501-1509.
- [156] Sundar S, Wu J, Hillaby K i wsp. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):493-9.
- [157] PBAC <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2019.docx.pdf> (luty 2020)

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia olaparybem w ramach uzgodnionego Programu Lekowego NFZ [1].	18
Tabela 2. Klasyfikacja raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [10].	21
Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna nowotworów złośliwych jajnika według WHO [11], [12], [13].	22
Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika [12].	23
Tabela 5. Sposób obliczania wskaźnika RMI (ang. <i>risk of malignancy index</i>).	31
Tabela 6. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka jajnika, jajowodu, otrzewnej opracowana przez FIGO w 2014 roku [18], [35].	32
Tabela 7. 5-letnie przeżycie całkowite pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy oraz typu histologicznego [133].	37
Tabela 8. Zestawienie problemów wpływających negatywnie na jakość życia u pacjentek z rakiem jajnika [50], [51].	41
Tabela 9. Liczba zachorowań i standaryzowany współczynnik zachorowań (na 100 000 kobiet) na nowotwór złośliwy jajnika w wybranych krajach na podstawie danych z rejestru GLOBOCAN [61].	43
Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów w okresie czasu od 1975 do 2015 roku w przeliczeniu na 100 000 kobiet dla rozpoznania C56 – nowotwór złośliwy jajnika, opracowanych przez SEER [38].	44
Tabela 11. Odsetek zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika w zależności od wieku, na podstawie danych z lat 2010-2014 opracowanych przez SEER [38].	44
Tabela 12. Zachorowania i zgony kobiet z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C.56) w Polsce w roku 2017 w zależności od wieku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [64].	46
Tabela 13. Częstość występowania mutacji <i>BRCA1/BRCA2</i> wśród pacjentek z rakiem jajnika w Polsce.	48
Tabela 14. Liczba pacjentek stosujących olaparyb w ramach programu lekowego B.80, na podstawie danych z uchwał Rady NFZ w latach 2016-2019 [72].	49
Tabela 15. Koszty bezpośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [73].	50
Tabela 16. Koszty pośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [73].	50
Tabela 17. Koszty w zakresie finansów publicznych poniesione w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [73].	51
Tabela 18. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [18].	54
Tabela 19. Kategorie chorych w zależności od wrażliwości na terapię pochodnymi platyny w leczeniu I linii oraz efekty terapii [18], [27].	56
Tabela 20. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii [18].	57
Tabela 21. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [75].	59
Tabela 22. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [75].	60
Tabela 23. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [75].	60
Tabela 24. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [76].	60
Tabela 25. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka jajnika (C.56), raka jajowodu (C.57) i pierwotnego raka otrzewnej (C.48), z podziałem na kategorię dostępności [77].	62
Tabela 26. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stan na wrzesień 2019).	64
Tabela 27. Porównanie właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz sposobu podania olaparybu w postaci tabletek powlekanych i kapsułek twardych [2], [91], [100].	83

Tabela 28. Olaparyb w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA</i> , które otrzymały leczenie schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny (luty 2020).	100
Tabela 29. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA</i> , które otrzymały leczenie schematami chemioterapii opartymi na pochodnych platyny (luty 2020).	101
Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® - w postaci tabletek powlekanych (interwencja wnioskowana) oraz w postaci kapsułek twardych (komparator).	118

Spis rysunków

Rysunek 1. Najczęściej występujące w Polsce mutacje genu <i>BRCA1</i> [23].	26
Rysunek 2. Najczęściej występujące objawy raka jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (na podstawie danych z referencji [30]).	28
Rysunek 3. Przeżycie całkowite pacjentek z rakiem jajnika, w zależności od statusu mutacji genu <i>BRCA</i> [43].	38
Rysunek 4. Skrócenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) pomiędzy poszczególnymi liniami leczenia u pacjentek z rakiem jajnika na podstawie danych z referencji [48], [155].	39
Rysunek 5. Zachorowania i zgony kobiet z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C.56) w Polsce w latach 2000-2017, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [64].	46
Rysunek 6. Uproszczona ścieżka leczenia pacjentki z rakiem jajnika – opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej [78], [88]. CTH – chemioterapia; PR – częściowa odpowiedź na leczenie, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna, karbo- karboplatyna, cis – cisplatyna, pacli – paklitaksel, gem - gemcytabina.	58
Rysunek 7. Mechanizm działania inhibitorów PARP, takich jak olaparyb, na komórki prawidłowe oraz z mutacją genu <i>BRCA</i> , w których nastąpiło uszkodzenie jednej z nici DNA. Inhibitory PARP powodują śmierć komórek poprzez syntetyczną letalność jedynie w komórkach zmutowanych, gdzie naprawa DNA zachodzi poprzez nieprawidłową rekombinację homologiczną. BER - naprawa nici poprzez wycięcie zasad; HRR – naprawa poprzez rekombinację homologiczną [99].	80

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej), którym w przypadku terapii po II lub kolejnej linii leczenia raka nawrotowego będzie olaparyb w postaci kapsułek twardych (Lynparza®).

Tabela 30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® - w postaci tabletek powlekanych (interwencja wnioskowana) oraz w postaci kapsułek twardych (komparator).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46.
Mechanizm działania	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i>, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i>, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami. 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. <i>base excision repair, BER</i>). 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 napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair, HRR</i>) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak <i>BRCA1</i> lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione.</p>	<p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i>, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i>, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami. 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. <i>base excision repair, BER</i>). 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 napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair, HRR</i>), która wymaga czynnych genów <i>BRCA1</i> oraz 2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów <i>BRCA1</i> lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining, NHEJ</i>), 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 <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> 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 <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu <i>BRCA1/2</i>, 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> <p><u>Wykrycie mutacji <i>BRCA1/2</i></u></p> <p>Jeżeli status mutacji <i>BRCA1/2</i> jest określany, badanie powinno być wykonywane przez doświadczone laboratorium z użyciem odpowiednio walidowanego testu.</p> <p>Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów z mutacjami genów podatności na raka piersi 1/2 (<i>BRCA1/2</i>), zgodnie z lokalnymi regulacjami.</p>	<p>metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining, NHEJ</i>), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi.</p> <p>W modelach <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu <i>BRCA</i>, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny.</p> <p><u>Wykrycie mutacji <i>BRCA</i></u></p> <p>Pacjentki kwalifikują się do leczenia produktem Lynparza®, jeżeli potwierdzono u nich szkodliwą lub przypuszczalnie szkodliwą mutację genu <i>BRCA</i> (tj. mutację, która zaburza prawidłowe funkcjonowanie genu) w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza (wykrytą z użyciem odpowiednio walidowanego testu).</p>
Wskazania do stosowania	<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 <i>BRCA1/2</i> (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. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. 	<p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją <i>BRCA</i> (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<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. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p>	
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Diagnostyka mutacji BRCA1/2</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza® w terapii podtrzymującej po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu w nabłonkowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (EOC), raku jajowodu (FTC) lub pierwotnym raku otrzewnej (PPC) należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych dziedzicznych i (lub) somatycznych mutacji w genach podatności na raka piersi (BRCA) 1 lub 2 przy użyciu walidowanego testu. Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji BRCA1/2 przed zastosowaniem produktu Lynparza® w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na terapię związkami platyny. W przypadku rozsiałego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemny) z mutacją genu podatności na raka piersi w linii zarodkowej (gBRCA1/2) przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza® konieczne jest potwierdzenie u pacjentów obecności patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej mutacji gBRCA1/2. Status ze względu na mutację gBRCA1/2 powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów BRCA1/2 guza w raku piersi nie są obecnie dostępne. Jeżeli status mutacji BRCA1/2 jest określany u pacjentów z rakiem jajnika, badanie powinno być wykonywane przez doświadczone laboratorium z użyciem odpowiednio walidowanego testu. Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów badanych w celu wykrycia mutacji genów BRCA1/2, zgodnie z lokalnymi regulacjami.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest dostępny w postaci tabletek 100mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza® wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy</p>	<p>Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza® konieczne jest potwierdzenie u pacjentki obecności mutacji genu podatności na raka piersi (ang. <i>breast cancer susceptibility gene, BRCA</i>) (w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza). Status ze względu na mutację <i>BRCA</i> powinien zostać określony przez posiadające doświadczenie laboratorium z użyciem walidowanego testu.</p> <p>Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentek z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> w guzie nowotworowym. Należy przeprowadzać poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentek z mutacjami <i>BRCA</i>, zgodnie z lokalnymi regulacjami.</p> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Lynparza® wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.</p> <p>Pacjentki powinny rozpocząć leczenie produktem Lynparza® nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza® po wystąpieniu progresji.</p> <p><u>Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza® kapsułki a tabletki</u></p> <p>Produkt Lynparza® kapsułki (50 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza® tabletki (100 mg i 150 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletka 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.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p><i>Leczenie podtrzymujące po leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2:</i></p> <p>Pacjenci mogą stosować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika:</i></p> <p>W przypadku pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p><i>HER2-ujemny rozsiały rak piersi z mutacją gBRCA1/2:</i></p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Nie ma danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia podtrzymującego produktem Lynparza® po wystąpieniu pierwszej lub kolejnej progresji choroby u pacjentów z rakiem jajnika lub podczas powtórnego leczenia pacjentów z rakiem piersi.</p> <p><u>Istotne różnice w dawkowaniu między produktem Lynparza® tabletki a kapsułki</u></p> <p>Produkt Lynparza® tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza® kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci.</p> <p><u>Pominięcie dawki leku</u></p> <p>Jeżeli pacjent pominięciem dawki produktu Lynparza®, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</u></p>	<p><i>Pominięcie dawki leku</i></p> <p>Jeżeli pacjentka pominięciem dawki produktu Lynparza®, powinna przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><i>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</i></p> <p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zaleca się zmniejszenie jej do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p><i>Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A</i></p> <p>Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). W przypadku konieczności zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentek</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentek w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentek w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza® to 300 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg). Produkt leczniczy Lynparza® może być podawany u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentek. Produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany u pacjentek z</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200mg (dwie tabletki po 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400mg).</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100mg (jedna tabletki 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 150mg (jedna tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300mg).</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza® to 200mg (dwie tabletki po 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400mg). Produkt leczniczy Lynparza® może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza® może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p>	<p>ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p><i>Pacjentki rasy niekawkaskiej</i></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentek rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.</p> <p><i>Pacjenci w stanie sprawności w stopniu 2–4</i></p> <p>Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów w stanie sprawności w stopniu 2–4.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza® u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest przeznaczony do podawania doustnego. Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza® należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>Produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Alub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p><i>Pacjenci rasy niekawkaskiej</i></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza® u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza® tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza® można przyjmować niezależnie od posiłków.</p>	
Postać farmaceutyczna	<ul style="list-style-type: none"> - Lynparza® 100 mg tabletki powlekane (100 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. - Lynparza® 150 mg tabletki powlekane (150 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. 	Lynparza® 50 mg kapsułki twarde (50 mg olaparybu) - biała, matowa kapsułka twarda rozmiaru 0, oznaczona „OLAPARIB 50 mg” oraz logo koncernu AstraZeneca czarnym atramentem.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>U pacjentek 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. Pacjentki nie powinny 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</p>	<p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>U pacjentek 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. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać \leq stopniowi 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjentki 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.</p> <p><u>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</u></p> <p>Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek 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 pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne leki uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (<i>gBRCA1/2</i>). 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 pacjentki odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Zapalenie płuc</u></p> <p>Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentek 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 pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki 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.</p>	<p>odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności 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.</p> <p><u>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</u></p> <p>Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od < 6 miesięcy do > 2 lat. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (<i>gBRCA1/2</i>). 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 pacjentki odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Zapalenie płuc</u></p> <p>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 pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki 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</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p><u>Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód</u></p> <p>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.</p> <p><u>Ciąża/antykoncepcja u kobiet</u></p> <p>Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.</p> <p><u>Interakcje</u></p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza® wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.</p>	<p>potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód</u></p> <p>Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza® (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/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 400 mg dwa razy na dobę.</p> <p><u>Ciąża/antykoncepcja u kobiet</u></p> <p>Nie należy stosować produktu Lynparza® podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.</p> <p><u>Interakcje</u></p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza® wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p><u>Interakcje farmakodynamiczne</u></p> <p>Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza® do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy</p>	<p><u>Interakcje farmakodynamiczne</u></p> <p>Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza® do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza® oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p><u>Interakcje farmakokinetyczne</u> <i>Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb</i> Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza® leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza® silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza® nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.</p> <p>W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza®, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza®. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza® z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p><i>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze</i> Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach <i>in vitro</i> i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach <i>in vivo</i>. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z</p>	<p>zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza® oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p><u>Interakcje farmakokinetyczne</u> <i>Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb</i> Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza® leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza® silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza® nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza®, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza®. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza® z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p><i>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze</i> Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach <i>in vitro</i> i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach <i>in vivo</i>. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6.</p> <p>Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp (IC50 = 76µM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.</p> <p><i>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem</i></p> <p>Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszał ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.</p>	<p>substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 oraz 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6.</p> <p>Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych oraz białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> olaparyb hamuje aktywność transportera odkomórkowego P-gp (IC50 = 76µM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną).</p> <p>U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkt leczniczy jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.</p> <p><i>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem</i></p> <p>Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszał ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>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.</p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>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</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
	<p>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%).</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [2] jak również zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej.</p>	<p>niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentek 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 i niedokrwistość.</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [91].</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.	Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Należy wyrzucić wszelkie kapsułki Lynparza®, które uległy zamrożeniu. W razie potrzeby produkt Lynparza®, kapsułki można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 30°C) przez okres do 3 miesięcy. Po tym okresie należy wyrzucić wszelkie kapsułki, które nie zostały użyte. Zaleca się zapisać datę wyjęcia kapsułek z lodówki i datę, po której należy je wyrzucić.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/002 EU/1/14/959/003 EU/1/14/959/004 EU/1/14/959/005	EU/1/14/959/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data	16.12.2014 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 11.07.2019.	16.12.2014

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, TABLETKI POWLEKANE) 100 mg, 150 mg [2] Interwencja wnioskowana	Lynparza® (olaparyb, KAPSUŁKI TWARDE) 50 mg [91] Komparator
przedłużenia pozwolenia		

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA</i> . Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	10.02.2020

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1 i 2.2
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.

<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 2.5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1, 2.2, 2.4, 2.7.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3

<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.10.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.