

**Instytut Arcana a Certara Company**

Ul. Kuklińskiego 17

30-732 Kraków

Tel/Fax.+48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb)  
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych  
pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym  
niskoźródnicowanym (ang. *high grade*)  
surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub  
otrzewnej, u których uzyskano częściową  
lub pełną odpowiedź na chemioterapię  
pochodnymi platyny –  
analiza problemu decyzyjnego


Kraków, kwiecień 2020



## SPIS TREŚCI

<b>LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY</b> .....	4
Indeks skrótów .....	5
1. Cel i metodyka .....	7
2. Populacja .....	8
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	8
2.2. Definicje i klasyfikacje .....	8
2.3. Etiologia i patogenezę .....	10
2.4. Przebieg naturalny choroby, obraz kliniczny, rokowanie.....	11
2.5. Epidemiologia.....	14
2.6. Wielkość populacji docelowej.....	16
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....	20
2.8. Wytyczne postępowania klinicznego .....	22
2.8.1. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej .....	22
2.8.2. Polskie wytyczne postępowania klinicznego .....	26
3. Interwencja .....	29
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....	29
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania .....	30
3.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne.....	30
3.1.1.2. Mechanizm działania .....	30
3.1.1.3. Wskazanie do stosowania.....	30
3.1.2. Dawkowanie i sposób podania .....	30
3.1.2.1. Dawkowanie .....	30
3.1.2.2. Modyfikacja dawkowania w przypadku działań niepożądanych .....	30
3.1.2.3. Szczególne grupy pacjentów.....	31
3.1.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	31
3.1.3.1. Wpływ na płodność, ciążę i laktację .....	33
3.1.4. Przeciwwskazania .....	33
3.2. Rekomendacje refundacyjne .....	33
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji .....	35
4. Komparatory .....	36
4.1. Wybór i uzasadnienie interwencji opcjonalnych .....	36
4.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej (olaparab).....	41
5. Efekty zdrowotne .....	44
6. Rodzaj i jakość dowodów .....	47
7. Zakres analizy oceny technologii medycznej .....	48
7.1. Analiza kliniczna .....	48



7.2.	Analiza ekonomiczna.....	48
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	49
8.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego - PICO(S) .....	50
9.	Załączniki .....	51
9.1.	Polska praktyka kliniczna .....	51
9.2.	Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej .....	54
9.3.	Modyfikacja dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych .....	55
9.4.	Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanie klinicznym .....	57
9.5.	Kryteria RECIST 1.1 .....	57
		58
9.7.	Opis proponowanego programu lekowego .....	61
9.8.	Informacje dotyczące finansowania (potencjalnych) alternatywnych technologii medycznych w Polsce 64	
10.	Piśmiennictwo .....	84
11.	Spis tabel i rysunków.....	90

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	GSK Services Sp. z o.o.	ul. Rzymowskiego 53 02-697 Warszawa
<b>WYKONAWCA</b>	Instytut Arcana a Certara Company	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	Kwiecień 2020 r.	

### AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> )
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> )
<b>BRCA</b>	Gen podatności na raka piersi (ang. <i>breast cancer susceptibility gene</i> )
<b>BRCAmut</b>	Mutacja w obrębie genu <i>BRCA</i>
<b>gBRCAmut</b>	Mutacja dziedziczna (germinalna) w obrębie genu <i>BRCA</i> (ang. <i>germinal mutation</i> )
<b>Non-gBRCAmut</b>	Brak mutacji dziedzicznej w obrębie genu <i>BRCA</i>
<b>BRCAwt</b>	Mutacja <i>BRCA</i> typu „dzikiego” rozumiana jako brak dziedzicznej lub somatycznej mutacji w genie <i>BRCA</i> (ang. <i>wild-type BRCA</i> )
<b>CA 125</b>	Antygen nowotworowy stosowany jako marker raka jajnika
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CEA</b>	Antygen karcinoembrionalny
<b>CFI</b>	Okres bez chemioterapii (ang. <i>chemotherapy-free interval</i> )
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. <i>Complete Response</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DCR</b>	Kontrola objawów choroby (ang. <i>disease control rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz jakości życia (ang. <i>European Quality of Life–5 Dimensions</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FIGO</b>	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> )
<b>FOSI</b>	Ocena objawów choroby według kwestionariusza FOSI (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index</i> )
<b>G</b>	Stopień histologicznej złośliwości nowotworu (ang. <i>grade</i> ); stopień zróżnicowania histologicznego
<b>GCIG</b>	<i>Gynecological Cancer Intergroup</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HG-SC, HG-SOC</b>	Surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high-grade serous ovarian cancer</i> )
<b>HR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRD</b>	Niedobór homologicznej rekombinacji (ang. <i>homologous recombination deficiency</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i> )
<b>IDS</b>	Operacja odroczonej (ang. <i>interval debulking surgery/ interval cytoreductive surgery</i> ) -
<b>LG-SC, LG-SOC</b>	Surowiczy rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (ang. <i>Low-grade serous ovarian cancer</i> )
<b>MDS</b>	Zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> )
<b>mg</b>	Miligram
<b>NACT</b>	Chemioterapia neoadjuwantowa (ang. <i>neoadjuvant chemotherapy</i> )
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NIR</b>	Niraparyb (produkt leczniczy Zejula®)
<b>OLP</b>	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza)
<b>OC</b>	Rak jajnika (ang. <i>ovarian cancer</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PARP</b>	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i> )
<b>PFTC</b>	Pierwotny rak jajowodu (ang. <i>primary fallopian tube carcinoma</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PICO(S)</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparison</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>PPSC</b>	Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (ang. <i>primary peritoneal serous carcinoma</i> )
<b>PR</b>	Odpowiedź częściowa (ang. <i>Partial Response</i> )
<b>PRO</b>	Wyniki zdrowotne w opinii pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>RCT</b>	Badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
<b>RWD</b>	Dane dotyczące efektywności praktycznej (ang. <i>real world data</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>SEOM</b>	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
<b>SGO</b>	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
<b>SIGN</b>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SOC</b>	Surowiczy rak jajnika (ang. <i>serous ovarian cancer</i> )
<b>TDT</b>	Czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. <i>time to treatment discontinuation or death</i> )
<b>TFST</b>	Czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. <i>time to first subsequent therapy</i> )
<b>TSST</b>	Czas do drugiej kolejnej terapii (ang. <i>time to second subsequent therapy</i> )
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>VEGF</b>	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>WHO-UMC</b>	<i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Zejula®. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest niraparyb, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Zejula® w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [69]. **Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale najważniejszych ekspertów z całej Polski, podczas AdBoard.** Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Zejula® jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym [16].

Wnioskowana terapia jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) – PARP 1 i PARP 2, które odgrywają istotną rolę w procesach naprawy DNA. Nasilenie działania cytotoksycznego niraparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych niezależnie od zaburzeń ekspresji genów supresorowych nowotworów (BRCA1 i BRCA2) [16]. Ze względu na małą liczbę pacjentek z rakiem jajnika choroba ta jest uważana za rzadko występującą [20], decyzją Europejskiej Agencji Leków (numer decyzji EU/3/10/760) w dniu 4 sierpnia 2010 r. produkt leczniczy Zejula® uznano za lek sierocy (lek stosowany w chorobach rzadkich) [22].

**Należy podkreślić, iż w ramach wnioskowanej populacji występuje podgrupa chorych bez stwierdzonej mutacji w genie BRCA1/2, u których mamy do czynienia z silną niezaspokojoną potrzebą medyczną (ang. unmet need), ze względu na brak skutecznego postępowania.**

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [93, 79] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

**Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono również konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło**

**[redacted]** mających doświadczenie w leczeniu platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w Polsce. **[redacted]**

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Zejula® będzie finansowany w ramach programu lekowego [69], w populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch poprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale najważniejszych ekspertów z całej Polski, podczas *AdBoard* [69]. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją objętą zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Zejula® [16].

Należy również podkreślić, że Zejula® posiada status leku sierociego w leczeniu raka jajnika, zatwierdzony przez Komisję Europejską ze względu na niewielką docelową liczbę pacjentów (poniżej progu określonego na poziomie 5 chorych na 10 tys. osób) oraz ciężkość leczonego stanu zdrowotnego – rak jajnika jest nowotworem najczęściej rozpoznawanym w zaawansowanym stadium, chorobą zagrażającą życiu [22].

### 2.2. Definicje i klasyfikacje

Nowotwory złośliwe jajnika (ang. *ovarian cancer*, OC) stanowią heterogenną grupę nowotworów różniącą się nie tylko utkaniem histopatologicznym, ale również przebiegiem klinicznym, metodą leczenia i rokowaniem [84]. Rak jajnika charakteryzuje się nieprawidłowym i nieustającym wzrostem komórek nowotworowych wywodzących się z komórek jajnika [45, 77]. Pierwotne nowotwory jajnika dzieli się na nabłonkowe i nienabłonkowe [82], z czego ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika ma pochodzenie nabłonkowe [7].

**Surowiczy rak jajnika** (SOC, ang. *serous ovarian cancer*) to inwazyjny nowotwór o pochodzeniu nabłonkowym, który w guzach dobrze zróżnicowanych zawiera komórki przypominające nabłonek jajowodów, a w guzach o niskim stopniu zróżnicowania - komórki anaplastyczne z cechami znacznej atypii jądrowej. Ich utkanie histologiczne imituje komórki wyściełające jajowody [40, 64, 94].

**Pierwotny rak jajowodu** (PFTC, ang. *primary fallopian tube carcinoma*) to rzadki nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka jajowodu o nie do końca znanej etiologii. Podobnie jak w przypadku raka jajnika, przypuszcza się, że na jego rozwój mają wpływ czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne. Germinalne mutacje genu *BRCA1* i *BRCA2* są jedynym udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią tego nowotworu. Rozpoznanie pierwotnego raka jajowodu ustalane jest najczęściej w trakcie zabiegu operacyjnego lub po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego [17].

**Pierwotny surowiczy rak otrzewnej** (PPSC, ang. *primary peritoneal serous carcinoma*) jest bardzo rzadko rozpoznawany. Histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika [56, 94]. PPSC jest najczęściej włączany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10) [56].

Klasyfikacja wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych **ICD-10** [57] dla wnioskowanego wskazania obejmuje następujące kody:

- **C56 Nowotwór złośliwy jajnika,**
- **C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych → C57.0 jajowód,**
- **C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnej i otrzewnej.**

Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO, ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) surowicze raki o niskim stopniu zróżnicowania – jajnika, jajowodu i otrzewnej powinny być rozpatrywane i klasyfikowane łącznie [94, 76]. **W związku z tym, w analizach HTA opracowanych dla produktu leczniczego Zejula® surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej będą opisywane i analizowane łącznie.** Postępowanie kliniczne dla surowiczego raka o niskim stopniu zróżnicowania - jajnika, jajowodu i otrzewnej jest jednakowe [8, 76].

Klasyfikacja raka jajnika wg WHO obejmuje **6 głównych typów histologicznych:** surowiczny, śluzowy, endometrialny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych, płaskonabłonkowy. Każdy z tych typów można z kolei podzielić na 3 kategorie: guzy niezłośliwe (łagodne), złośliwe i o pośrednim stopniu złośliwości; ostatnie określa się często mianem guzów o granicznej złośliwości (ang. *borderline*) [82]. **Typ surowiczny, stanowiący przedmiot niniejszej analizy,** jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80%) przypadków raka jajnika [48]. Częstość występowania typu endometrioidalnego wynosi: 9-11%, jasnokomórkowego: 12-13%, mieszanego: 6% i śluzowego: 3% [48].

Raki surowicze mogą wykazywać różny stopień zróżnicowania histologicznego, co ma duże znaczenie kliniczne. Prawie 90% raków surowicznych stanowią bardzo agresywne i trudno leczące się raki niskozróżnicowane (HG-SC), a jedynie 10% - raki dobrze zróżnicowane (LG-SC), o lepszym rokowaniu [48].

Ponadto obecnie, zgodnie z wytycznymi FIGO, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika zamiast jednego typu surowiczego wyodrębnia się typ surowiczny o niskim stopniu zróżnicowania (HG-SC, ang. *high-grade serous carcinoma*) i typ surowiczny o wysokim stopniu zróżnicowania (LG-SC, ang. *low-grade serous carcinoma*), uważane za odmienne nowotwory [76]. **Wnioskowana populacja obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu HG-SC (z uwzględnieniem raków jajnika, jajowodu i otrzewnej).**

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zróżnicowania histologicznego (G, ang. *grading*), określany w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zróżnicowane (G1), średnio (G2) lub źle zróżnicowane (G3). W przypadku surowiczego raka jajnika obecnie występuje podział na 2 typy: *high-grade* (rak o niskim stopniu zróżnicowania; niskodojrzały) i *low-grade* (rak wysoko/dobrze zróżnicowany; dojrzały) [7, 8].

### Typy nowotworów jajnika

Nowotwory złośliwe jajników stanowią bardzo różnorodną grupę, cechującą się odmiennym tempem wzrostu, przebiegiem choroby, odpowiedzią na leczenie i rokowaniem. Obserwacje kliniczne oraz intensywne molekularne badania dotyczące mechanizmów powstawania guzów, pozwoliły na wyodrębnienie dwóch głównych typów raków jajnika: typu I (25% zachorowań) i typu II (75% zachorowań) [64, 89]. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Typy nowotworów jajnika [64, 89]**

TYP I (25% zachorowań)	TYP II (75% zachorowań)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dojrzały (G1, G2) rak endometrioidalny (LGEC, ang. <i>Low Grade Endometrioid Carcinoma</i>),</li> <li>▪ Rak jasnokomórkowy (CCC, ang. <i>Clea-Cell Carcinoma</i>),</li> <li>▪ Rak śluzowy (MC, ang. <i>Mucinous Carcinoma</i>),</li> <li>▪ Dojrzały (G1, G2) rak surowiczny (LG-SC, ang. <i>Low Grade Serous Carcinoma</i>),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nisko dojrzały (G3) rak surowiczny (HG-SC, ang. <i>High Grade Serous Carcinoma</i>),</li> <li>▪ Nisko dojrzały (G3) rak endometrioidalny (HGEC, ang. <i>High Grade Endometrioid Carcinoma</i>),</li> <li>▪ Rak niezróżnicowany (UC, ang. <i>Undifferentiated Carcinoma</i>).</li> </ul>



TYP I (25% zachorowań)	TYP II (75% zachorowań)
------------------------	-------------------------

- Raki z komórek nabłonka przejściowego:  
rak przejściowokomórkowy, złośliwy guz Brennera.

Nowotwory I typu to guzy o wysokim stopniu zróżnicowania komórkowego, charakteryzujące się powolnym wzrostem i dobrym rokowaniem (rzadsze nawroty, mała wrażliwość na chemioterapię), diagnozowane często we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego. Pomimo dość niskiej wrażliwości na standardowe chemioterapeutyki 5- i 10-letnie przeżycia pacjentek wynoszą 85% i 50%. Raki endometrioidalne i część raków jasnokomórkowych powstaje na podłożu ognisk endometriozy. Dojrzałe raki surowicze tworzą się ze zmian prekursorowych, jakimi są guzy o granicznej złośliwości (*borderline*), które z kolei powstają na bazie niezłośliwych torbieli jajnika (*cystadenoma*). W rakach typu pierwszego najczęściej stwierdza się mutacje w obrębie genów *KRAS*, *PTEN*, *ARID1A*, *BRA*, czy *CTNNB1*, rzadko w genie *p53* oraz *BRCA1* [64, 89].

Do nowotworów jajnika II typu zaliczane są guzy o niskiej dojrzałości komórkowej, gwałtownym przebiegu klinicznym i złym rokowaniu (szybkie nawroty, duża wrażliwość na chemioterapię). Większość tych nowotworów wykrywana jest w późnym – III lub IV stadium choroby. Uważa się, że raki HG-SC w większości powstają nie tyle z nabłonka pokrywającego powierzchnie jajnika, co z komórek nowotworowych strzępek jajowodu (*STIC*, ang. *serous tubal intraepithelial carcinoma*), które będąc w ścisłym kontakcie z jajnikiem, zapoczątkowują proces nowotworzenia w obrębie gonady. Typowymi mutacjami stwierdzanymi w rakach HG-SC jest mutacja w genie *p53*, *BRCA1/2* oraz nadekspresja *HER2/neu* [64, 89].

Podsumowując, we współczesnej klasyfikacji (łączącej charakterystykę kliniczną, histologiczną i molekularną) surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*) zaliczany jest do raków jajnika typu II i cechuje się (w porównaniu z typem I) niekorzystnym przebiegiem klinicznym (pomimo większej wrażliwości na chemioterapię) [64].

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Do **najistotniejszych czynników ryzyka** wystąpienia raka jajnika (zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTGO 2017) należą [7]:

- nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* (dotyczy do 16–20% wszystkich przypadków raka jajnika),
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika,
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha – wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu),
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF (*in vitro fertilisation* – zapłodnienie pozaustrojowe, zapłodnienie *in vitro*),
- hormonalna terapia zastępcza.

Z kolei wśród **czynników zmniejszających ryzyko** wystąpienia raka jajnika wymienia się [7]:

- stosowanie antykoncepcji hormonalnej (każde 5 lat stosowania doustnej antykoncepcji obniża ryzyko rozwoju o 20%-30% [39]),
- okluzja jajowodów,
- wycięcie jajników i jajowodów,
- wycięcie macicy,
- karmienie piersią (każde 5 miesięcy karmienia zmniejsza ryzyko o 8%)[39].



Przypuszcza się, że na rozwój pierwotnego raka jajowodu mają wpływ czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne, podobne jak w przypadku raka jajnika. Jedynym udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią tego nowotworu są germinalne mutacje genu *BRCA1* i *BRCA2* [17]. Wśród czynników ryzyka raka jajowodu wymieniana jest także niepłodność oraz przewlekłe stany zapalne narządów płciowych [90].

Nowotwór otrzewnej jest porównywany do raka jajnika. Dzieje się tak głównie dlatego, że powierzchnia jajników jest wykonana z komórek nabłonkowych, podobnie jak otrzewnej. Czynniki ryzyka zwiększające wystąpienie nowotworu otrzewnej to: wiek, otyłość, dzietność, terapia estrogenami i terapia hormonalna, rodzinna historia raka jajnika, raka piersi lub raka jelita grubego, mutacje genetyczne (m.in. *BRCA1* i *BRCA2*), osobista historia raka piersi [65]. Ryzyka wystąpienia nowotworu otrzewnej zmniejszają natomiast: karmienie piersią, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, dieta bogata w warzywa [65].

Przyczyna rozwoju raka jajnika nie jest znana, a proces karcynogenezy w przypadku tego nowotworu nie został jeszcze dobrze poznany, co ma związek między innymi ze znaczną heterogennością tej choroby [64]. Wydaje się, że najczęstszym scenariuszem rozwoju niskozróżnicowanego raka surowiczego jajnika (HG-SOC) jest implantacja komórek STIC (ang. *serous tubal intraepithelial carcinoma*) na powierzchni jajnika, prawdopodobnie w miejscu przerwania nabłonka jajnikowego podczas owulacji. Jeśli na powierzchni jajnika zagnieżdżą się komórki prawidłowego nabłonka jajowodu, może powstać torbiel T-OEI (ang. *tubal ovarian epithelial inclusion*). Torbiel może zapoczątkować zmianę łagodną w obrębie, której może następnie rozwinąć się guz o granicznej złośliwości (*borderline*), a dalej dobrze zróżnicowany rak surowiczy jajnika (LG-SOC). Bardzo rzadkie są przypadki, gdy HG-SOC rozwija się z torbieli T-OEI lub z dobrze zróżnicowanego raka surowiczego (LG-SOC). W tym ostatnim przypadku HG-SOC ma zakres mutacji typowy dla LG-SOC (np. mutacje *KRAS*). Innym sposobem rozwoju jest inwaginacja mezotelialnego nabłonka jajnikowego i utworzenie torbieli M-OEI (ang. *mesothelial ovarian epithelial inclusion*). Komórki torbieli mogą ulec metaplastji w kierunku nabłonka müllerskiego i dać początek zmianie łagodnej, a rzadko - niskozróżnicowanemu rakowi surowiczemu jajnika (HG-SOC) [48]. Znaczny odsetek raków surowicznych ma początek w ogniskach zezłośliwiającego nabłonka jajowodu. Raki endometrioidalne i jasnokomórkowe natomiast prawdopodobnie wywodzą się z endometriozy [48]. Wykazano ponadto, że raki surowicze i endometrioidalne G3 cechuje nadekspresja TP53, a raki surowicze i endometrioidalne typu I wspólnie wykazują mutacje w genach *BRAS* i *KRAS*. Różne też są zaburzenia szlaków molekularnych charakteryzujące nowotworzenie w dwóch wyodrębnionych typach (I i II) raka jajnika [64].

#### 2.4. Przebieg naturalny choroby, obraz kliniczny, rokowanie

Brak charakterystycznych objawów patognomicznych w raku jajnika powoduje późne jego rozpoznanie. U większości chorych występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne (związane z przewodem pokarmowym). Obserwowane są wzdęcia, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu, stolca, uczucie pełności podczas jedzenia, bóle podbrzusza. Wyraźne symptomy pojawiają się dopiero w chorobie zaawansowanej, zwykle gdy wielkość guza przekracza 7 cm. Obserwujemy powiększenie obwodu brzucha (związane z wodobrzuszem), duszność (związana z obecnością płynu w jamach opłucnowych), nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, utratę masy ciała, a w skrajnych przypadkach żółtaczkę i kacheksję [47, 46, 39].

##### **Diagnostyka i rozpoznanie**

We wczesnych stopniach zaawansowania (25-30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem (ok. 70% chorych) oprócz obecności guza w przydatku/przydatkach występuje płyn w jamie brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA 125. U części chorych, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej, jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone [7, 46].

We wszystkich przypadkach guzów jajników Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej rekomenduje obliczenie indeksu RMI (ang. *Risk of Malignancy Index*) lub zastosowanie testu ROMA bądź IOTA ADNEX. W przypadku RMI >200 pkt lub gdy wartość testu ROMA bądź IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka, rekomenduje się skierowanie pacjentki do jednostki specjalistycznej posiadającej doświadczenie w leczeniu raka jajnika [7]. Z kolei rozpoznanie pierwotnego raka jajowodu we wczesnej fazie choroby ustalane jest najczęściej w trakcie zabiegu operacyjnego lub po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego. Jest to związane z nieczęstym występowaniem tego nowotworu oraz trudnościami diagnostycznymi dotyczącymi zmian rozrostowych w obrębie jajowodu. Proces chorobowy we wczesnych stadiach przebiega skąpoobjawowo lub bezobjawowo [17].

**Diagnostyka przedoperacyjna** obejmuje następujące badania [39, 41]:

- podmiotowe i przedmiotowe,
- ginekologiczne (per vaginam i per rectum) wraz z badaniem przy użyciu wzorników pochwoowych,
- USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej,
- podstawowe badania krwi i moczu,
- stężenia antygenów surowiczych (CA 125, HE4, CA15.3, CA19.9 oraz CEA),
- RTG lub KT klatki piersiowej,
- KT miednicy i jamy brzusznej,
- gastroscopia, kolonoskopia oraz mammografia – ma zastosowanie tylko w określonych sytuacjach, głównie w diagnostyce różnicowej z guzami przerzutowymi [39, 41].

**Rozpoznanie** raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych sytuacjach możliwe jest ustalenie rozpoznania na podstawie materiału uzyskanego drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie. W każdym przypadku należy dążyć do określenia:

- typu histologicznego;
- zróżnicowania histologicznego (*grading* – G1, G2 lub G3) [7].

#### **Ocena występowania mutacji predysponujących do występowania zwiększonego ryzyka zachorowania na nowotwór**

Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu wszystkie chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzoną konsultację genetyczną oraz wykonane badanie oceniające występowanie mutacji w genie *BRCA1/2*. Schemat diagnostyki prowadzący do oceny występowania mutacji w obecnej chwili nie został definitywnie określony. Zasadne wydaje się oznaczanie mutacji z pierwotnego guza, z następową weryfikacją z krwi lub śliny. Pozwala to wykrywać zarówno mutacje somatyczne, jak i germinalne. Stwierdzenie u chorej mutacji w tych genach ma znaczenie prognostyczne, predykcyjne oraz wskazuje na wysokie ryzyko raka piersi. Pozwala na objęcie zdrowych nosicieli z rodziny pacjentki odpowiednią opieką i działaniami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia raków piersi i jajnika [7].

#### **Ocena stopnia zaawansowania**

Według aktualnych polskich zaleceń postępowania klinicznego (PTGO 2017) zaawansowanie nowotworów jajnika określane jest w stopniach chirurgiczno-patologicznych, zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) z 2014 roku. Stadia zaawansowania wg skali FIGO określa się w stopniach od I (najmniej zaawansowana choroba) do IV (najbardziej zaawansowana choroba) [7]. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu oraz otrzewnej według klasyfikacji FIGO z 2014 r. przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 9.2.

## Rokowanie

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym. Wynika to przede wszystkim z trudności wczesnego rozpoznania choroby oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej [74]. Pomimo intensywnych badań poszukujących nowych, skutecznych metod leczenia raka jajnika, rokowanie pozostaje nadal złe, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi jedynie 40-50% [89].

Najważniejszym czynnikiem decydującym o długości przeżycia jest stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania [74]. **Niestety, u prawie 70% pacjentek choroba rozpoznawana jest w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO, ze wskaźnikiem 5-letniego przeżycia wynoszącym do 25%.** Wykrycie raka jajnika we wczesnych stadiach dotyczy niewielkiego odsetka pacjentek (20–30%), a 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi około 90% [74].

Długość życia chorych zależy nie tylko od stopnia zaawansowania nowotworu, ale również od typu histopatologicznego, stopnia zróżnicowania komórek rakowych, radykalności przeprowadzonego leczenia operacyjnego oraz wrażliwości komórek na podane cytostatyki [89].

Tabela 2. 5-letnie przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania choroby [89]

Zaawansowanie choroby	5-letnie przeżycie (%)
I stopień	90%
II stopień	70%
III stopień	36% - 39%
IV stopień	17%

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2008-2010 wskaźnik rocznych i 3-letnich przeżyć wynosił odpowiednio 72,2% i 53,1%. Z kolei wskaźnik przeżyć 5-letnich wynosił już tylko 43,9% [45].

Aktualne dane ASCO z 2019 r. wskazują, że 5-letni wskaźnik przeżycia kobiet z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej wynosi 47%. Wskaźnik ten jest bardzo zróżnicowany w zależności od wieku, pochodzenia etnicznego, a także stadium i stopnia zaawansowania choroby. 5-letni wskaźnik przeżycia dla kobiet poniżej 65 roku życia wynosi 60% w porównaniu z 30% dla pacjentek w wieku powyżej 65 r.ż. Jeśli nowotwór jajnika i jajowodu zostanie zdiagnozowany i leczony we wczesnej fazie choroby (kiedy rak jest tylko w błonie śluzowej jajnika i jajowodu) wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 92%. Na tym etapie diagnozuje się około 15% kobiet z rakiem jajnika i jajowodu. Jeśli rak rozprzestrzenił się na otaczające tkanki lub narządy, to 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 75%, natomiast, gdy choroba rozprzestrzeniła się na odległą część ciała, wskaźnik przeżycia 5 lat wynosi 29%. Na tym etapie diagnozuje się około 59% kobiet [70].

## Rokowanie w zależności od obecności mutacji w genach BRCA

Nosicielstwo mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* w przypadku chorych z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika może być związane z lepszym rokowaniem. Pacjentki, u których stwierdzono obecność wspomnianych mutacji obciążone były niższym ryzykiem zgonu i zależność ta była silniejsza, jeżeli kontrolowano – poza datą rozpoznania – czynniki takie jak: stadium zaawansowania, stopień zróżnicowania nowotworu, typ histologiczny i wiek w momencie rozpoznania. Opisywaną zależność stwierdzono między innymi w populacji pacjentek z rozpoznaniem surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego [10]. Obserwacji wskazujących na korzystne znaczenie prognostyczne mutacji w genach *BRCA* dokonano także w populacji

polskich chorych na raka jajnika – rak jajnika z patogenną mutacją w genie *BRCA1* związany były z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby i zgonu, niż sporadyczna postać tego nowotworu [9, 53].

Również wyniki opublikowanej w 2014 roku metaanalizy 35 badań (*Sun 2014*) wskazują, że dysfunkcja genu *BRCA* u pacjentek z rozpoznaniem nabłonkowego raka jajnika może być korzystnym czynnikiem prognostycznym. Na 35 badań włączonych do przeglądu w 23 dysfunkcja *BRCA* była istotnie związana z korzystniejszym rokowaniem [87].

Różnica w przeżywalności może wynikać zarówno z różnic w biologii nowotworów, jak i/lub różnic w odpowiedzi nosicieli mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* na leczenie [10]. Badania opublikowane w ostatnich latach wskazują na pozytywny związek mutacji w genach *BRCA* z odpowiedzią na pochodne platyny – w populacji chorych z nabłonkowym rakiem jajnika obecność mutacji w genach *BRCA1/2* związana była z wyższym prawdopodobieństwem leczenia I linii oraz chemioterapii II i III linii z udziałem pochodnej platyny, a także dłuższym czasem wolnym od leczenia i czasem całkowitego przeżycia, w porównaniu z chorymi bez tych mutacji - niezależnie od stadium zaawansowania i czasu trwania pierwszej odpowiedzi na leczenie [91].

Ponadto przeprowadzona metaanaliza z 2018 uwzględniająca 33 badania (*Huang 2018*), której celem była analiza parametrów OS oraz PFS u pacjentów z oraz bez mutacji w genach *BRCA1/2* wykazała, iż obecność mutacji w genach *BRCA1/2* związana była z poprawą całkowitego przeżycia [HR = 0,75 (95% CI: 0,64; 0,88), p<0,001] oraz przeżycia wolnego od progresji choroby [HR=0,80; (95% CI: 0,64, 0,99), p=0,039] [34].

Pozytywny związek mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* z przeżywalnością i odpowiedzią na pochodne platyny potwierdzono zarówno dla mutacji germinalnych, jak i somatycznych [71].

## 2.5. Epidemiologia

### **Dane epidemiologiczne**

**Rak jajnika** jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet, a jednocześnie powodującym największą liczbę zgonów spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych, zarówno w Polsce, jak i na świecie [38, 37].

Zachorowalność na raka jajnika różni się w zależności od położenia geograficznego. Wyższy odsetek zachorowań obserwuje się w Europie i Ameryce Północnej (powyżej 10 na 100 tys. mieszkańców), niższy natomiast w krajach południowej Azji i Ameryki Południowej (ok. 7,5 na 100 tys. mieszkańców). Przyczyny powyższych rozbieżności mogą wynikać z odmiennych zachowań dotyczących antykoncepcji hormonalnej, liczby ciąż i okresu karmienia piersią [67]. Wśród wielu czynników zwiększających ryzyko zachorowania, największe znaczenie ma predyspozycja dziedziczna, która dotyczy 10-15% przypadków [78, 89]. Ponad 90% dziedzicznych raków jajnika powstaje na skutek mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* [78]. Ponadto mutacja *BRCA1* predysponuje w około 10% do rozwoju pierwotnego raka otrzewnej i raka jajowodu [89].

**Pierwotny rak jajowodu** to rzadki nowotwór, którego częstość występowania kształtuje się na poziomie 0,14% do 1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodowego, a zachorowalność wynosi około 3,6 na milion kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4.–6. dekadzie życia, a średni wiek zachorowania to 55. r.ż. [17].

**Pierwotny surowiczy rak otrzewnej** jest również nowotworem rzadko rozpoznawanym. Na świecie ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika, przy czym dane polskie odbiegają od doniesień światowych. Jednocześnie nie można przedstawić wiarygodnych danych epidemiologicznych, z uwagi na odmienną terminologię i klasyfikację poszczególnych przypadków w różnych ośrodkach. Utrudnieniem jest także przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że PPSC bywa włączany także do innych grup rozpoznania [56].

Nowotwory złośliwe jajnika stanowią przyczynę blisko 5% zachorowań oraz są czwartą przyczyną zgonów kobiet na nowotwory [45]. Szacuje się, że w Polsce rocznie nowotwory jajnika rozpoznaje się u około 3 600 kobiet. Wśród nowotworów jajnika nowotwory nabłonkowe (rak jajnika) występują w ponad 90% przypadków [74]. W 90% (3 150) to nowotwory, wśród których mutacje genów *BRCA1/2* występują w zakresie od 13,5% do 20%. W wartościach bezwzględnych jest to od 410 do 630 chorych rocznie [78].

Ryzyko zachorowania rośnie z wiekiem, osiągając szczyt w siódmej dekadzie życia. Średni wiek w chwili diagnozy wynosi 63 lata, a 60% nowo zdiagnozowanych kobiet mieści się w przedziale wiekowym 50-69 lat. Dziedziczny rak jajnika, stanowiący 10-15% zachorowań, może rozwinąć się w młodszym wieku. W chwili rozpoznania u 62% pacjentek proces nowotworowy jest rozsiany. W tej grupie 5-letnia przeżywalność wynosi 27,6%. W przypadku choroby ograniczonej do jajnika wynosi ona 93%, a w rozsiewie do węzłów chłonnych miednicy mniejszej – 73% [67].

Zmiany wartości **zachorowalności** różnią się w poszczególnych grupach wiekowych:

- wśród młodych kobiet (20-44 lat) spodziewany **spadek** to około 2% rocznie,
- wśród kobiet w średnim wieku (45-64 lat) **spadek** to około 1,2%,
- wśród najstarszych kobiet (po 65 r.ż.) zachorowalność będzie **wzrastać** o około 1% rocznie [44].

W Krajowym Rejestrze Nowotworów najbardziej aktualne dane dotyczące zachorowań na choroby nowotworowe dotyczą okresu do 2017 roku [46, 45]. W Polsce w 2017 r. zdiagnozowano 3775 nowotworów złośliwych jajnika (4,6% wszystkich nowotworów), a standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 18,8 na 100 tys. kobiet. Natomiast liczba zgonów wynosiła 2670, plasując raka jajnika na czwartym miejscu wśród nowotworów o najwyższym współczynniku umieralności (za rakiem płuca, piersi i jelita grubego) [45].

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że w latach 2010–2017 zachorowalność na raka jajnika w Polsce utrzymywała się na zbliżonym poziomie 18,05–18,8 na 100 tys. kobiet, czyli 3587–3775 nowych przypadków choroby rocznie. W roku 2017 najwyższy poziom zachorowalności zanotowano w grupie 60–64 lat (627 przypadków) [45]. Rejestr nie podaje szczegółowych danych na temat częstości zachorowań na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. W 2017 roku rozpoznanie nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) odnotowano w 136, a nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) – w 179 przypadkach. Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, ponieważ kategorie ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe obejmują także inne nowotwory. W tabeli poniżej przedstawiono przegląd zidentyfikowanych wskaźników zapadalności dla raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w Polsce [45].

**Tabela 3. Wskaźniki zapadalności na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski**

Źródło (rok)	Parametr	Wartość (typ współczynnika)
International Agency for Research on Cancer – GLOBOCAN (2018) [38]	Rak jajnika	14,7/100 000 (standaryzowany: ASR) <sup>1</sup>
Krajowy rejestr nowotworów – raporty na podst. danych Centrum Onkologii (2017) [45]	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	19,0/100 000 (surowy)
		10,9/100 000 (standaryzowany: ASW) <sup>2</sup>
	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów płciowych	18,8/100 000 (standaryzowany: ESP2013) <sup>3</sup>
		0,7/100 000 (surowy)
		0,3/100 000 (standaryzowany: ASW) <sup>2</sup>
		0,7/100 000 (standaryzowany: ESP2013) <sup>3</sup>
		0,5/100 000 (surowy)

Źródło (rok)	Parametr	Wartość (typ współczynnika)
	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	0,4/100 000 (standaryzowany: ASW) <sup>2</sup>
		0,5/100 000 (standaryzowany: ESP2013) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Współczynnik standaryzowany ASR (ang. *age-standardized rate*) - standardowa populacja świata; <sup>2</sup> Współczynnik standaryzowany ASW (ang. *segi standard*): standardowa populacja świata; <sup>3</sup> Współczynnik ESP2013 – standardowa populacja Europy z 2013 r. rekomendowana przez Eurostat.

## 2.6. Wielkość populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zejula® [16] niraparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z przedstawionym wyżej wskazaniem rejestracyjnym, zdefiniowana populacja stanowi populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

### Zapadalność

W celu oszacowania zapadalności na platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów na temat liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg kodów ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2017 [43] (Tabela 4).

Tabela 4. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2017

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
1999	3 463	3 151	131	181
2000	3 493	3 157	153	183
2001	3 553	3 193	174	186
2002	3 536	3 267	120	149
2003	3 644	3 371	140	133
2004	3 539	3 264	135	140
2005	3 565	3 355	130	80
2006	3 506	3 291	113	102
2007	3 418	3 214	130	74
2008	3 511	3 280	136	95
2009	3 705	3 474	112	119
2010	3 797	3 587	114	96
2011	3 753	3 527	119	107
2012	3 777	3 544	126	107
2013	3 894	3 639	124	131
2014	4 004	3 722	178	104
2015	3 981	3 735	148	98



Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
2016	3 955	3 717	115	123
2017	4 090	3 775	136	179

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Chorobowość**

W celu wyznaczenia liczby chorych na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w Polsce posłużono się danymi Narodowego Funduszu Zdrowia opublikowanymi w Analizie weryfikacyjnej dla leku Lynparza® (olaparab) [6]. [REDACTED]

[REDACTED]







raka jajnika w Polsce, obliczony na rok 2018, wyniósł 7,8 na 100 tys. i jest dwukrotnie wyższy niż standaryzowany współczynnik zgonów na świecie (3,9 na 100 000) [38, 37].

Zidentyfikowane współczynniki umieralności (surowe oraz standaryzowane) dla polskiej populacji przedstawiono w tabeli (Tabela 10).

Tabela 10. Wskaźniki umieralności z powodu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski

Źródło (rok)	Parametr	Wartość (typ współczynnika)
International Agency for Research on Cancer – GLOBOCAN (2018) [38]	Rak jajnika	7,8/100 000 (standaryzowany: ASR) <sup>1</sup>
Krajowy rejestr nowotworów – raporty na podst. danych Centrum Onkologii (2017) [45]	Zgony z powodu “C56 Nowotwór złośliwy jajnika”	13,5/100 000 /rok (surowy) 6,3/100 000/rok (standaryzowany: ASW) <sup>2</sup> 13,2/100 000/rok (standaryzowany: ESP2013) <sup>3</sup>
	Zgony z powodu “C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych”	1,0/100 000/rok (surowy) 0,4/100 000/rok (standaryzowany: ASW) <sup>2</sup> 1,0/100 000/rok (standaryzowany: ESP2013) <sup>3</sup>
	Zgony z powodu “C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej”	0,6/100 000/rok (surowy) 0,3/100 000/rok (standaryzowany: ASW) <sup>2</sup> 0,6/100 000/rok (standaryzowany: ESP2013) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Współczynnik standaryzowany ASR (age-standardized rate) - standardowa populacja świata; <sup>2</sup>Współczynnik standaryzowany ASW (tzw. *segi standard*): standardowa populacja świata; <sup>3</sup>Współczynnik ESP2013 – standardowa populacja Europy z 2013 r. rekomendowana przez Eurostat.

## 2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

### Perspektywa pacjenta

Nowotwór jajnika oraz jego leczenie niosą ze sobą wiele objawów i zakłóceń w funkcjonowaniu chorych, co ma poważne konsekwencje w postaci pogorszenia jakości życia tych kobiet [42]. Badania wykazały, że jakość życia pacjentek z chorobą nowotworową narządu rodowego, a zwłaszcza z rakiem jajnika jest znacznie obniżona [26].

Fizyczne i psychologiczne konsekwencje choroby oraz leczenia przeciwnowotworowego wywierają niezaprzeczalny wpływ na dotychczasowy tryb życia chorych, osłabiają lub uniemożliwiają pełnienie jej dotychczasowych funkcji (osobistych i zawodowych), powodują reorganizację aktywności oraz rezygnację z wielu życiowych marzeń i celów [84]. Rozpoznanie raka jajnika, niepewne rokowania, prowadzone leczenie, a także dolegliwości fizyczne towarzyszące progresji procesu chorobowego wywołują zatem u pacjentek bardzo silne emocje i niemal zawsze wpływają na istotne pogorszenie jakości dalszego życia [75].

Kobiety z rozpoznaniem rakiem jajnika cechuje pewna specyfika problemów rzutujących na ich jakość życia. Są to przede wszystkim sprawy dotyczące obrazu własnego ciała, postrzegania siebie w roli kobiety, funkcjonowania seksualnego, niepłodności (ważna szczególnie dla młodszych kobiet), przedwcześnie wywołanej menopauzy. U 1/3 chorych występuje wodobrzusze powodujące najczęściej zwiększenie obwodu brzucha, uczucie dyskomfortu, rozpierania w jamie brzusznej i bóle brzucha. Pojawiają się także trudności z siadaniem i chodzeniem, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych i duszność [26].

Panel ekspertów powołany przez *National Cancer Institute* podkreślił wagę konkretnych objawów doświadczanych przez tę grupę chorych, takich jak bóle brzucha, wzdęcia, skurcze, zaburzenia łaknienia, niestrawność, wymioty. Dodatkowo zaakcentowano problemy związane z przyrostem lub utratą wagi [42].

Problemy seksualne przejawiają się utratą pożądania, dyspareunią, utratą odczuwania (wrażliwości) w obszarze genitaliów i spadkiem lub brakiem możliwości osiągnięcia orgazmu, a także bólem w trakcie współżycia. W badaniu przeprowadzonym w populacji 200 kobiet z rakiem jajnika wykazano, że 2 lata po zastosowanym leczeniu, u 57% kobiet obserwowano pogorszenie funkcjonowania seksualnego [42].

Bardzo silny wpływ na ocenę jakości życia wywiera (zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentek) utrata możliwości urodzenia dziecka i towarzyszący temu żal oraz gniew. W szczególnej sytuacji znajdują się kobiety, z mutacją genetyczną *BRCA1/2*. Kwestię urodzenia dziecka komplikuje u nich możliwość przekazania tej mutacji, co wiąże się z narażeniem dziecka na chorobę, a to z kolei wywołuje poczucie winy czy lęk [42].

Kobiety z rozpoznaniem raka jajnika doświadczają ponadto niezwykle nasilonego dystresu, wynikającego z poczucia utraty kontroli nad swoim życiem. Badania dotyczące występowania zaburzeń psychicznych u chorych z rakiem jajnika wskazują, że 30–50% tych kobiet przeżywa średni do wysokiego poziomu lęku i aż 1/3 chorych przeżywa takie nasilenie depresji, które spełnia kryteria kliniczne [42].

Istotnym elementem obniżającym jakość życia jest także zastosowanie chemioterapii i związanych z nią objawów niepożądanych takich jak:

- zaburzenia ze strony układu pokarmowego, a przede wszystkim nudności oraz wymioty, podawane przez wiele pacjentek jako najbardziej lękotwórcze, przerażające objawy niepożądane leczenia,
- neuropatie obwodowe objawiające się drętwieniem, drżeniem, odczuciem słabości mięśni, problemami z dokładnym wykonaniem zadań ruchowych, czy kłopotami z chodzeniem; mogą też nabrać charakteru długotrwałego czy nawet nieodwracalnego,
- utrata włosów, która stanowi najbardziej widoczny i publiczny objaw leczenia (a przez to choroby); pomimo swojej odwracalności jest niezwykle obciążający objawem niepożądanym leczenia,
- wysoka toksyczność (anemia, trombocytopenia, neutropenia) przejawiająca się w pogorszeniu parametrów krwi i szpiku kostnego i stanowiąca potencjalny poważny efekt niepożądany leczenia,
- zmęczenie, na które cierpi ponad 1/3 pacjentek - chore te informowały o pogorszeniu w aspekcie fizycznym, funkcjonowaniu, dobrostanu emocjonalnego, a także wyższym lęku, depresji i mniejszym postrzeganiem wsparcia społecznego.

Gorsze samopoczucie i ograniczenia wynikające z choroby nowotworowej powodują dysfunkcję społeczną pacjentek. Bardzo często ograniczają ich działalność zawodową, powodując pogorszenie warunków socjalno-bytowych, zawężają życie towarzyskie do kręgu najbliższej rodziny i przyjaciół, powodują konieczność niesienia im pomocy przez inne osoby, a co najistotniejsze – zmieniają relacje rodzinne [42].

W kontekście jakości życia chorych na raka jajnika za istotny element oceny efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego niraparabem, stosowanego u chorych znajdujących się w remisji po przebytej wcześniej chemioterapii, należy uznać potwierdzenie, że proponowane leczenie podtrzymujące wydłuży okres czasu wolnego od objawów choroby bez konieczności poddawania się kolejnej chemioterapii, a jednocześnie nie spowoduje, w związku z działaniami niepożądanymi, pogorszenia jakości życia pacjentek.

### **Perspektywa świadczeniodawcy**

Pomimo, iż rak jajnika jest chorobą sierocą, obciążenie związane z chorobą jest nieproporcjonalnie duże. Z perspektywy świadczeniodawcy ważnym aspektem będą koszty leczenia raka jajnika. Należy tutaj uwzględnić m.in. koszty rozpoznania, diagnostyki, monitorowania, zabiegów chirurgicznych czy hospitalizacji. Poza kosztami

bezpośrednimi na całkowity koszt choroby składają się również koszty pośrednie, które obejmują utratę produktywności na skutek zachorowania lub przedwczesnego zgonu oraz niesprawności związanej z chorobą.

Leczenie raka jajnika oznacza kilka lat udzielania związanych z tym świadczeń opieki zdrowotnej. Największa intensywność udzielania świadczeń występuje w pierwszych kilku miesiącach, gdzie najwyższe koszty obserwuje się w miesiącu rozpoznania choroby (miesiąc 0). Wtedy średni koszt świadczenia oznaczonego kodem C56 wynosi ok. 2,5 tys. złotych, a koszt jednego z pozostałych świadczeń to ok. 1,5 tys. złotych. Po pierwszym miesiącu średnie koszty świadczeń obniżają się kilkakrotnie, z ok. 750 zł na świadczenie miesięcznie, do ok. 500 złotych na świadczenie miesięcznie przez kolejne trzy lata [74].

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., przy czym rozpiętość wydatków wyniosła od 13 tys. zł w województwie świętokrzyskim do 20 tys. zł w podlaskim. W skali roku, wydatki NFZ na leczenie wszystkich chorych na raka jajnika wynoszą blisko 153 mln zł, 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%. Wzrost wydatków widoczny będzie we wszystkich województwach [74].

Obecnie finansowane przez płatnika publicznego leczenie podtrzymujące raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej jest dostępne 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)” [66] dla populacji z obecnością mutacji w genie *BRCA*. Zgodnie ze Sprawozdaniem z działalności NFZ za IV kwartał 2019 roku [83], liczba rozliczonych jednostek 1 mg olaparybu w programie B.80 wyniosła 45 421 801,6 [86]. Przyjmując efektywny koszt za 1 mg olaparybu na poziomie 0,8415 wydatki płatnika publicznego ponoszone na terapię podtrzymującą raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w roku 2019 r. były równe 38 222 446,05 PLN. Natomiast na jedną pacjentkę (ogółem 423 pacjentki) wydatki płatnika publicznego ponoszone na terapię podtrzymującą raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w roku 2019 wyniosły 90 360,39 PLN [86].

## 2.8. Wytyczne postępowania klinicznego

Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię [7].

**Rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą, gdzie czas od rozpoznania do wznowy jest dziś krótszy niż czas od wznowy do zgonu.** Celem leczenia staje się: zwalczanie objawów, poprawa jakości życia, opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu, wydłużenie czasu przeżycia. **Wdrożenie leczenia podtrzymującego może spowolnić nawrót objawów choroby nawet w przypadku wystąpienia progresji, a zatem spowodować odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnej linii leczenia.**

### 2.8.1. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Przeanalizowano treść światowych wytycznych praktyki klinicznej<sup>1</sup>, dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika, wydanych przez 4 instytucje/towarzystwa naukowe, w tym:

<sup>1</sup> Wzięto pod uwagę najbardziej aktualne wytyczne kliniczne oraz raporty towarzystw naukowych zawierające ocenę dowodów naukowych dotyczących metod leczenia nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, opublikowane w latach 2016-2020, z wyłączeniem nieaktualnych wersji (zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu)

- międzynarodowe zalecenia: *European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)* z 2019 r. [18] oraz *FIGO* z 2018 r. [8]),
- europejskie wytyczne kliniczne pochodzące z Hiszpanii – *SEOM* z 2019 r. [27],
- zalecenia dotyczące postępowania klinicznego ze Stanów Zjednoczonych: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2020 r. [61].

Dodatkowo, uwzględniono również wytyczne ESMO z 2020 r. [19], będące aktualizacją wytycznych ESMO z 2013 r. [50]. Na dzień dzisiejszy ww. aktualizacja zaleceń jest dostępna wyłącznie na stronie internetowej, pełnotekstowa publikacja wytycznych planowana jest w 2021 r. Wytyczne ESMO z 2013 r. [50] nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, ze względu na nieaktualność zamieszczonych w nich danych w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego.

Wnioski z przeglądu w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego dotyczącego leczenia podtrzymującego zidentyfikowanych wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej. Terapia podtrzymująca polega na podawaniu leku w czasie relatywnie długiego okresu, aby utrzymać osiągniętą w czasie chemioterapii odpowiedź na leczenie.

**Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika, jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej**

Organizacja/ Rok (kraj/region)	Zalecenia postępowania terapeutycznego																												
<b>FIGO 2018 [8] (świat)</b>	<p><b>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP</b></p> <p>Istnieją mocne dowody potwierdzające rolę inhibitorów PARP w terapii podtrzymującej u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, jak również w monoterapii u wybranych pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika. Chorzy z mutacją w genie <i>BRCA</i> (germinalną i/lub somatyczną) uzyskują największe korzyści z zastosowanej terapii. Poniżej przedstawiono wyniki dla terapii podtrzymującej inhibitorami PARP pochodzące z 3 badań dla PFS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th colspan="2">PFS</th> <th rowspan="2">HR</th> </tr> <tr> <th>Inhibitor PARP</th> <th>PL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>SOLO</i> (olaparyb)</td> <td>19,1</td> <td>5,5</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>NOVA</i> (niraparyb):</td> <td><i>gBRCAmut</i></td> <td>21</td> <td>5,5</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td><i>non-gBRCAmut</i></td> <td>9,3</td> <td>3,9</td> <td>0,45</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>ARIEL3</i> (rukaparyb):</td> <td><i>gBRCAmut</i></td> <td>16,6</td> <td>5,4</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td><i>HRDpos</i> (w tym <i>BRCAwt/gBRCAmut</i>)</td> <td>13,6</td> <td>5,4</td> <td>0,23</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Inhibitory PARP stosowane w monoterapii u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Olaparyb zatwierdzony przez FDA w leczeniu pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika z germinalną mutacją <i>BRCA</i>, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii.</li> <li>▪ Rukaparyb został również zatwierdzony przez FDA<sup>2</sup> w leczeniu pacjentów z obecną mutacją <i>BRCA</i>, w zaawansowanym raku jajnika po zakończeniu dwóch lub więcej linii chemioterapii, niezależnie od tego czy są platynowrażliwi, czy platynooporni.</li> </ul>	Badanie	PFS		HR	Inhibitor PARP	PL	<i>SOLO</i> (olaparyb)	19,1	5,5	0,3	<i>NOVA</i> (niraparyb):	<i>gBRCAmut</i>	21	5,5	0,27	<i>non-gBRCAmut</i>	9,3	3,9	0,45	<i>ARIEL3</i> (rukaparyb):	<i>gBRCAmut</i>	16,6	5,4	0,23	<i>HRDpos</i> (w tym <i>BRCAwt/gBRCAmut</i> )	13,6	5,4	0,23
Badanie	PFS		HR																										
	Inhibitor PARP	PL																											
<i>SOLO</i> (olaparyb)	19,1	5,5	0,3																										
<i>NOVA</i> (niraparyb):	<i>gBRCAmut</i>	21	5,5	0,27																									
	<i>non-gBRCAmut</i>	9,3	3,9	0,45																									
<i>ARIEL3</i> (rukaparyb):	<i>gBRCAmut</i>	16,6	5,4	0,23																									
	<i>HRDpos</i> (w tym <i>BRCAwt/gBRCAmut</i> )	13,6	5,4	0,23																									
<b>ESMO/ ESGO 2019 [18] (świat)</b>	Autorzy wytycznych wskazują, że inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb) mają największą aktywność u pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> ( <b>poziom dowodów: I; siła dowodów: A</b> ).																												

<sup>2</sup> Pełne wskazanie zgodne z ChPL: produkt leczniczy Rubraca jest wskazany do stosowania jako monoterapia w leczeniu wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów, pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami *BRCA* w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie.

Organizacja/ Rok (kraj/region)	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<p><b>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb) stosowane jako terapia podtrzymująca, u chorych, które uzyskały odpowiedź na dwie lub więcej linii leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny wykazały korzyści w odniesieniu do PFS i mogą być zalecane. Największe korzyści kliniczne uzyskano u pacjentów z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>, ale zastosowanie inhibitorów nie ogranicza się tylko do tej populacji chorych (<b>poziom dowodów: I; siła dowodów: A</b>).</li> </ul> <p>Można rozważyć zastosowanie inhibitorów PARP (olaparyb i rukaparyb) jako monoterapia u pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> (w Europie jedynie rukaparyb został zarejestrowany przez EMA jako monoterapia u pacjentów z nowotworem platynowrażliwym<sup>3</sup>). <b>Poziom dowodów: III; siła dowodów: B</b>).</p> <p><u>Aktualnie zarejestrowane są 3 inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb) w terapii podtrzymującej u pacjentów z platynowrażliwym nowotworem jajnika.</u></p> <p>Terapia podtrzymująca olaparybem u pacjentek z mutacją <i>BRCA</i> wykazała poprawę w ocenie PFS na podstawie dwóch badań: <i>Study19</i> oraz <i>SOLO2</i>. W badaniu <i>Study19</i> korzyści w ocenie PFS uzyskano również w populacji bez obecnej mutacji <i>BRCA</i>; brak istotności statystycznej w zakresie OS. <u>Badanie <i>NOVA</i> wskazuje korzyści w medianie PFS wynikające z zastosowania niraparybu jako terapii podtrzymującej, zarówno u pacjentów z obecnością germinalnej mutacji <i>BRCA</i> oraz bez germinalnej mutacji <i>BRCA</i>.</u></p> <p>Z kolei, w badaniu <i>ARIEL3</i>, rukaparyb podawany po uzyskaniu odpowiedzi na terapię z zastosowaniem pochodnych platyny wykazywał podobne wyniki u pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>, jak również w całej populacji ITT.</p> <p>Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce, wszystkie chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzone badanie oceniające występowanie mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p>Wyniki pochodzące z badań dla olaparybu i niraparybu wpływają na istotne wydłużenie czas do następnej linii leczenia (klinicznie istotny punkt końcowy). Toksyczność inhibitorów PARP poprzez zastosowanie redukcji dawki lub przerwanie terapii jest na akceptowalnym poziomie.</p> <p>Ponadto wskazuje się na badania (<i>Study10</i> i <i>ARIEL2</i>) dla rukaparybu dotyczące leczenia u pacjentów z zaawansowanym, pochodzenia nabłonkowego, rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją <i>BRCA</i>, u których nastąpiła progresja po 2 lub większej liczbie wcześniejszych chemioterapii, będące podstawą do rejestracji w EMA.</p> <p>Wymienia się także badanie <i>SOLO3</i> dla olaparybu, do którego włączono 266 pacjentek z nawracającym rakiem jajnika, po wcześniejszym leczeniu co najmniej dwiema liniami, wskazując na statystycznie istotne wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie i PFS.</p>
ESMO 2020 [19]*	<p>ESMO 2020* rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowym standardem leczenia u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i>) rakiem jajnika, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, jest terapia podtrzymująca z zastosowaniem inhibitorów PARP (olaparyb, niraparyb lub rukaparyb), niezależnie od statusu <i>BRCA</i> (poziom dowodów: I; siła dowodów: A).</li> <li>▪ W przypadku pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją w genie <i>BRCA</i>, którzy nie mogą otrzymać chemioterapii pochodnymi platyny, opcją leczenia jest monoterapia z zastosowaniem rukaparybu (poziom dowodów: III; siła dowodów: A).</li> </ul> <p>Rekomendacje ESMO bazują na dostępnych danych naukowych dla olaparybu, niraparybu oraz rukaparybu.</p>
NCCN 2020 [61] (USA)	<p>W przypadku pacjentów bez uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną (brak definitywnych dowodów obecności choroby) lub częściową odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny (co najmniej 2 linie chemioterapii) rekomendowane są:</p>



Organizacja/ Rok (kraj/region)	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pacjenci, z mutacją <i>BRCA1/2</i> typu „dzikiego” lub nieznaną (ang. <i>unknown</i>)*: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Obserwacja (w przypadku całkowitej odpowiedzi klinicznej);</li> <li>○ Niraparyb*;</li> <li>○ Schematy terapii dla utrzymującej się lub nawrotowej choroby.</li> </ul> </li> <li>✓ Pacjenci, z mutacją <i>BRCA1/2</i> dziedziczną (germinalną) lub somatyczną: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Olaparyb (kategoria 1);</li> <li>○ Niraparyb (kategoria 1);</li> <li>○ Obserwacja (w przypadku całkowitej odpowiedzi klinicznej).</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku pacjentów po uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano całkowitą odpowiedź kliniczną (brak definitywnych dowodów obecności choroby) lub częściową odpowiedź rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pacjenci, z mutacją <i>BRCA1/2</i> typu „dzikiego” lub nieznaną (ang. <i>unknown</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bewacyzumab + olaparyb* (kategoria 1);</li> <li>○ Bewacyzumab.</li> </ul> </li> <li>✓ Pacjenci, z mutacją <i>BRCA1/2</i> dziedziczną (germinalną) lub somatyczną: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bewacyzumab + olaparyb (kategoria 1);</li> <li>○ Olaparyb^;</li> <li>○ Niraparyb^.</li> </ul> </li> </ul> <p>*przy braku mutacji <i>BRCA1/2</i>, status HRD może dostarczyć informacji o wielkości korzyści terapii inhibitorami PARP; ^Po pierwszej linii leczenia z zastosowaniem bewacyzumabu dane dotyczące terapii podtrzymującej z zastosowaniem inhibitorów PARP (olaparyb lub niraparyb) dla pacjentów z mutacją dziedziczną lub somatyczną <i>BRCA1/2</i> są ograniczone.</p> <p><b>Niraparyb:</b> NCCN rekomenduje zastosowanie niraparybu w terapii podtrzymującej u pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów z mutacją <i>BRCA1/2</i> typu „dzikiego” (ang. <i>BRCA1/2 wild-type</i>) lub nieznaną postacią bez uprzedniej terapii z działaniem bewacyzumabu oraz u pacjentów z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i> dziedziczną (germinalną) lub somatyczną (kategoria 1 w przypadku braku uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu, kategoria 2A po uprzedniej terapii z udziałem bewacyzumabu). NCCN rekomenduje zastosowanie niraparybu w terapii podtrzymującej u pacjentów z chorobą platynowrażliwą, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w oparciu o dowody pochodzące z badania <i>NOVA</i> oraz zarejestrowane wskazanie przez FDA).</p> <p><b>Olaparyb:</b> NCCN rekomenduje zastosowanie monoterapii olaparybu w leczeniu nawrotów u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika (platynowrażliwym lub platynoopornym), którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii i posiadają germinalną mutację <i>BRCA</i> (wykrywaną przy wykorzystaniu testu zatwierdzonego przez FDA lub innego testu przeprowadzonego w zakładzie zatwierdzonym przez CLIA). Ponadto, NCCN w 2017 r. rekomenduje zastosowanie OLP w leczeniu podtrzymującym, u pacjentek, które otrzymały co najmniej 2 linie chemioterapii oparte na pochodnych platyny (na podstawie badania <i>SOLO2</i> oraz rejestracji FDA).</p> <p><b>Rukaprib:</b> NCCN rekomenduje zastosowanie monoterapii rukaparybu w leczeniu nawrotów u pacjentów z platynowrażliwym lub platynoopornym rakiem jajnika, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii i posiadają germinalną mutację <i>BRCA</i> (wykrywaną jak przy OLP).</p> <p>Poniżej przedstawiono schemat leczenia podtrzymującego pacjentów z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.</p>

Organizacja/ Rok (kraj/region)	Zalecenia postępowania terapeutycznego
	<p><b>STAGE II, III, IV POST-PRIMARY TREATMENT</b></p> <p><b>MAINTENANCE THERAPY<sup>i,v</sup></b></p> <p>Stage II-IV (post primary treatment) • Imaging<sup>a</sup> as clinically indicated: • Chest/ abdominal/ pelvic CT, MRI, PET/CT, or PET (skull base to mid-thigh)</p> <p>No bevacizumab used during primary therapy</p> <p>BRCA1/2 wild-type or unknown</p> <p>Germline or somatic BRCA1/2 mutation</p> <p>Complete clinical remission (CR)<sup>f</sup> or Partial remission (PR) → Observe (if CR) or Niraparib<sup>f</sup> or See Therapy for Persistent Disease or Recurrence (OV-7) → See Monitoring/ Follow-Up (OV-6)</p> <p>Stable disease or Progression → See Therapy for Persistent Disease or Recurrence (OV-7)</p> <p>CR/PR → Olaparib (category 1) or Niraparib (category 1) or Observe (if CR) → See Monitoring/ Follow-Up (OV-6)</p> <p>Bevacizumab used as part of primary therapy</p> <p>BRCA1/2 wild-type or unknown</p> <p>Germline or somatic BRCA1/2 mutation</p> <p>CR/PR → Bevacizumab + olaparib<sup>f</sup> or Bevacizumab → See Monitoring/ Follow-Up (OV-6)</p> <p>Stable disease or Progression → See Therapy for Persistent Disease or Recurrence (OV-7)</p> <p>CR/PR → Bevacizumab + olaparib (category 1) or Olaparib<sup>ii</sup> or Niraparib<sup>ii</sup> → See Monitoring/ Follow-Up (OV-6)</p> <p><sup>a</sup> Imaging performed with contrast unless contraindicated. <sup>f</sup> In the absence of a BRCA1/2 mutation, HRD status may provide information on the magnitude of benefit of PARP inhibitor therapy (category 2B). <sup>ii</sup> See Principles of Systemic Therapy (OV-C) and Management of Drug Side-effects (OV-D). <sup>i</sup> No definitive evidence of disease. <sup>v</sup> Data are limited for maintenance therapy with a PARP inhibitor for patients with stage II disease.</p>
<p><b>SEOM 2019 [27] (Hiszpania)</b></p>	<p>Autorzy wytycznych SEOM 2019 wskazują na zastosowanie inhibitora PARP tj. olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny i stwierdzono mutację BRCA. Rukaparyb również jest wskazany w leczeniu tej samej populacji pacjentów, wcześniej leczonych przy zastosowaniu co najmniej dwóch linii chemioterapii pochodnymi platyny, u których wystąpiła nietolerancja na kolejne linie chemioterapii oparte na platynie. Wytyczne podkreślają opublikowanie dużych badań III fazy oceniających efektywność niraparaby oraz weliparybu w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu chemioterapii opartej na platynie w raku jajnika. W badaniach dzięki zastosowanemu leczeniu uzyskano znaczącą poprawę parametru PFS. W wytycznych nie określono poziomu oraz siły dowodów.</p>

\* Wytyczne ESMO 2020 [19] stanowią aktualizację wytycznych ESMO z 2013 r. [50]. Na dzień dzisiejszy aktualizacja jest dostępna wyłącznie na stronie internetowej, publikacja wytycznych ESMO planowana jest w 2021 r. Wytyczne ESMO 2013 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, ze względu na nieaktualne dane w kontekście analizowanego problemu decyzyjnego.

### 2.8.2. Polskie wytyczne postępowania klinicznego

Zasady leczenia chorych na raka jajnika (leczenie pierwotne i leczenie nawrotu) opracowano na podstawie aktualnych polskich zaleceń Zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2017 r. [7].

**Należy podkreślić, iż Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej pochodzą z 2017 r., a zatem zostały sformułowane przed dopuszczeniem leku Zejula do obrotu w Europie (tj. 16 listopada 2017 r.), a tym samym nie odnoszą się do ocenianej interwencji. W momencie tworzenia wytycznych niraparab posiadał rejestrację jedynie w USA.**

Szczegółowe postępowanie w przypadku leczenia raka jajnika (leczenie pierwotne oraz leczenie nawrotu) opracowane na podstawie Zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2017 przedstawiono w Załączniku 9.1.

Natomiast poniżej przedstawiono najważniejsze zalecenia odnośnie leczenia nawrotowego raka jajnika.

**Leczenie nawrotów** - rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznowy jest dziś krótszy niż czas od wznowy do zgonu. Dla większości chorych z rakiem jajnika schorzenie to staje



się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami. Celem leczenia staje się: zwalczanie objawów, poprawa jakości życia, opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu, wydłużenie czasu przeżycia. Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym. Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotny sposób wydłuża czas do progresji.

- **Leczenie operacyjne** - wtórny zabieg cytoredukcyjny u chorych z rakiem jajnika z pierwszą platynowrażliwą wznową, wyselekcjonowanych za pomocą współczynnika AGO (dobry stan ogólny tj. stopień 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu, brak płynu w jamie brzusznej) w sposób klinicznie istotny wydłuża czas do progresji.
- **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP** – u chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji. U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji *BRCA1/2*, zastosowanie niraparabu jako leczenie podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji.
- **Chemioterapia** – podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia wyznaczają kategorię chorych: platynoniewrażliwość, platynooporność, częściowej platynowrażliwość lub platynowrażliwość (kryteria definicyjne zostały opisane w załączniku 9.1). U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.
  - **Chemioterapia w przypadku nawrotów platynoopornych** - w przypadku chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny rokowanie jest złe – systemowe leczenie paliatywne powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia. Nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej niż monoterapii. Pacjentki takie powinny być zachęcane do udziału w badaniach klinicznych. Nosiciele mutacji *BRCA1/2* w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rukaparybu w monoterapii lub po 3 lub więcej liniach olaparybem w monoterapii.
  - **Chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych** - w leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny; dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS. Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.
  - **Obserwacja po leczeniu nawrotów** - marker CA 125 i badania obrazowe wykorzystuje się do oceny odpowiedzi na chemioterapię. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia po stwierdzeniu platynooporności jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii. Operacje paliatywne przeprowadza się najczęściej u chorych w przypadku niedrożności jelit.
- **Radioterapia** - znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz przerzuty do układu kostnego) [7].

*Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego*

INAR

A CERTARA COMPANY



### 3. INTERWENCJA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Zejula® przez Europejską Agencję Leków (EMA) [16].

Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) [16]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Zejula®
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda (kapsułka).
Skład jakościowy i ilościowy	Każda kapsułka twarda zawiera jednowodny tozylan niraparybu w ilości równoważnej 100 mg niraparybu. <u>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</u> Każda kapsułka twarda zawiera 254,5 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4). Każda kapsułka twarda zawiera również barwnik tartrazynę (E 102) [0,0172 mg]. <u>Skład kapsułki:</u> magnezu stearynian, laktoza jednowodna <u>Otoczka kapsułki:</u> tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna, błękit brylantowy FCF (E 133), erytrozyna (E 127), tartrazyna (E 102) <u>Barwnik nadruku:</u> szelak (E 904), glikol propylenowy (E 1520), potasu wodorotlenek (E 525), żelaza tlenek czarny (E 172), sodu wodorotlenek (E 524), powidon (E 1201)
Wygląd produktu leczniczego	Kapsułka twarda o wymiarach około 22 × 8 mm: biały korpus z czarnym napisem „100 mg” i fioletowe wieczko z białym napisem „Niraparyb”.
Rodzaj i zawartość opakowania	Bliстер perforowany podzielny na dawki pojedyncze Aclar/PCV/Aluminium w pudełkach zawierających po 84 × 1, 56 × 1 i 28 × 1 kapsułek twardych. Kapsułki zawierają biały lub białawy proszek.
Podmiot odpowiedzialny	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1235/001 EU/1/17/1235/002 EU/1/17/1235/003
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 listopada 2017 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	14 lutego 2020 r. (na podstawie informacji umieszczonych stronie EMA)
Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK (od dnia 4 sierpnia 2010 r. produkt posiada status leku sierocego w wnioskowanym wskazaniu [22])
Status refundacyjny w Polsce	Nier refundowany

### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

#### 3.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX54.

#### 3.1.1.2. Mechanizm działania

Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) – PARP 1 i PARP 2 – które odgrywają istotną rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczne działanie niraparybu może zachodzić w mechanizmie hamowania aktywności enzymatycznej PARP i promocji tworzenia kompleksów DNA prowadzącym do uszkodzeń DNA, apoptozy i śmierci komórek. Nasilenie działania cytotoksycznego niraparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych niezależnie od zaburzeń ekspresji genów supresorowych nowotworów (*BRCA1* i *BRCA2*).

#### 3.1.1.3. Wskazanie do stosowania

Produkt Zejula® jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny [16].

### 3.1.2. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem Zejula® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych [16].

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie kruszyć ani nie rozgryzać. Produkt Zejula® można przyjmować niezależnie od posiłków [16].

#### 3.1.2.1. Dawkowanie

Należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę; całkowita dawka dobową wynosi 300 mg. Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby. W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna zażyć kolejną dawkę o zaplanowanej porze [16].

#### 3.1.2.2. Modyfikacja dawkowania w przypadku działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Na ogół w pierwszej kolejności zaleca się przerwanie leczenia na okres do 28 kolejnych dni, aby uzyskać ustąpienie działań niepożądanych, a następnie wznowienie leczenia w pierwotnej dawce. Jeśli ponownie wystąpią działania niepożądane, zaleca się zmniejszenie dawki. Jeśli działania niepożądane nadal utrzymują się po 28-dniowej przerwie w leczeniu, zaleca się odstawienie produktu Zejula®. Jeśli przerwa w leczeniu i redukcja dawki nie pozwalają na złagodzenie działań niepożądanych, zaleca się odstawienie produktu Zejula® [16].

W razie wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć dawkę. W pierwszej kolejności zaleca się zmniejszenie dawki z 300 mg (trzy kapsułki twarde) na dobę do 200 mg (dwie kapsułki twarde) na dobę. Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można następnie zmniejszyć dawkę z 200 mg (dwie kapsułki twarde)

na dobę do 100 mg (jedna kapsułka twarda) na dobę [16]. W Załączniku 9.2 przedstawiono szczegóły dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

### 3.1.2.3. Szczególne grupy pacjentów

#### Pacientki o niewielkiej masie ciała

Okolo 25% uczestniczek badania rejestracyjnego (NOVA) miało masę ciała poniżej 58 kg zaś okolo 25% ważyło ponad 77 kg. Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia była większa wśród pacjentek o małej masie ciała (78%) niż u uczestniczek o dużej masie ciała (53%). Po 3 cyklach leczenia jedynie u 13% spośród pacjentek o małej masie ciała stosowano dawkę 300 mg na dobę. U pacjentek o masie ciała mniejszej niż 58 kg można rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 200 mg na dobę [16].

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat). Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentek w wieku 75 lat lub starszych [16].

#### Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak jest danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentek hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować szczególną ostrożność [16].

#### Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować szczególną ostrożność [16].

#### Pacientki z wynikiem 2-4 w skali sprawności ECOG

Brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG [16].

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania niraparybu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [16].

### 3.1.3. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologiczne działania niepożądane - w badaniu NOVA do leczenia produktem Zejula® kwalifikowano pacjentki z następującymi wynikami badań hematologicznych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC)  $\geq 1\,500$  komórek/ $\mu\text{l}$ ; liczba płytek  $\geq 100\,000$  komórek/ $\mu\text{l}$  i hemoglobina  $\geq 9$  g/dl przed leczeniem. U pacjentek leczonych produktem Zejula® opisywano hematologiczne działania niepożądane: małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenię. W badaniu NOVA u 48 z 367 (13%) pacjentek wystąpiło krwawienie z towarzyszącą małopłytkowością; wszystkie przypadki krwawień z jednocześnie występującą małopłytkowością były w 1. lub 2. stopniu nasilenia; w jednym przypadku obserwowano krwawienia o nasileniu 3. stopnia: wybroczyny i krwiak z pancytopenią klasyfikowaną jako ciężkie działanie niepożądane. Małopłytkowość stwierdzano częściej u pacjentek z liczbą płytek krwi  $< 180 \times 10^9/\text{l}$  przed rozpoczęciem leczenia. Spośród pacjentek o niewielkich wyjściowych wartościach liczby trombocytów ( $< 180 \times 10^9/\text{l}$ ) po leczeniu produktem Zejula® u 76% występowała trombocytopenia niezależnie od stopnia nasilenia, a u 45%

trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia. Pancytopenię stwierdzono u <1% pacjentek otrzymujących niraparab. Jeśli wystąpią ciężkie, uporczywe hematologiczne działania niepożądane, w tym pancytopenia utrzymująca się po przerwaniu leczenia na 28 dni, należy odstawić produkt Zejula®.

W celu monitorowania istotnych klinicznie zmian parametrów hematologicznych podczas leczenia zaleca się kontrolę pełnej morfologii krwi raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc przez 10 kolejnych miesięcy, a następnie w regularnych odstępach czasu [16]. Jeśli wystąpią ciężkie, uporczywe hematologiczne działania niepożądane utrzymujące się po przerwaniu leczenia na 28 dni, należy odstawić produkt Zejula®. Ze względu na ryzyko małopłytkowości należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych i innych produktów leczniczych o znanym działaniu przeciwplateletowym [16].

Zespół mielodysplastyczny/ ostra białaczka szpikowa - u niewielkiej liczby pacjentek otrzymujących produkt Zejula® lub placebo obserwowano zespół mielodysplastyczny/ostrą białaczkę szpikową (MDS/AML), w tym również przypadki zakończone zgonem. W kluczowym międzynarodowym badaniu III fazy (NOVA) zapadalność na MDS/AML u pacjentek leczonych niraparabem (1,4%) była zbliżona jak u pacjentek otrzymujących placebo (1,1%). MDS/AML rozpoznano u 7 spośród 751 (0,9%) uczestniczek badań klinicznych [16].

Pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymywały produkt Zejula® przez okres od 1 miesiąca do >2 lat. Opisane przypadki miały charakter typowy dla wtórnej MDS/AML w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Wszystkie pacjentki w tej grupie otrzymywały szereg schematów chemioterapii pochodnymi platyny, inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. W niektórych przypadkach uprzednio występowała dysplazja szpiku kostnego. Jeśli podczas leczenia produktem Zejula® zostanie rozpoznany MDS lub AML, należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię przeciwnowotworową [16].

Nadciśnienie tętnicze oraz przełom nadciśnieniowy - u pacjentek leczonych produktem Zejula® opisywano występowanie nadciśnienia tętniczego oraz przełomu nadciśnieniowego. Produkt Zejula® można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. W pierwszym roku leczenia produktem Zejula® ciśnienie tętnicze należy kontrolować co miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu [16]. U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również zmodyfikować dawkę produktu Zejula®. W badaniu klinicznym podczas leczenia produktem Zejula® ciśnienie tętnicze mierzono każdego pierwszego dnia (Day 1) 28-dniowego cyklu leczenia.

W większości przypadków nadciśnienie tętnicze skutecznie kontrolowano za pomocą typowego leczenia hipotensyjnego, a w razie konieczności dodatkowo modyfikowano dawkę produktu Zejula®. Lek należy odstawić, jeśli wystąpi przełom nadciśnieniowy lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienia tętnicze nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego [16].

Ciąża, antykoncepcja - produktu Zejula® nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula®. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążyowy [16].

Laktoza - kapsułki twarde Zejula® zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [16].

Tartrazyna (E 102) - produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne [16].

### 3.1.3.1. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u kobiet - kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i nie powinny być w ciąży w chwili jego rozpoczęcia. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula® [16].

Ciąża - brak jest danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania niraparybu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej na zwierzętach. Jednak na podstawie znajomości mechanizmu działania stosowanie niraparybu u kobiet w ciąży może mieć działanie toksyczne na zarodki lub płody, w tym również działanie teratogenne lub letalne na zarodki. Produkt Zejula® nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży [16].

Karmienie piersią - nie wiadomo, czy niraparyb bądź jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem Zejula® i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki [16].

Płodność - brak jest danych klinicznych dotyczących wpływu leczenia na płodność. W badaniach na szczurach i psach obserwowano odwracalne hamowanie spermatogenezy [16].

### 3.1.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. Karmienie piersią [16].

## 3.2. Rekomendacje refundacyjne

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – niraparyb (produkt leczniczy Zejula®) we wskazaniu rejestracyjnym, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową produktu leczniczego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.03.2020 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [3], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [13], G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [25], GMMMG (*Greater Manchester Medicines Management Group*) [29], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [31], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [35], NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) [60], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [63], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [72], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [73], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [88] i SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [81].



Na chwilę obecną (stan na dzień 31.03.2020 r.) zidentyfikowano 6 dokumentów dotyczących rekomendacji finansowania ocenianej interwencji na stronach: francuskiej *Haute Autorité de Santé* (HAS) [30], irlandzkiej *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) [59], brytyjskiej *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [62], szkockiej *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [80] i niemieckich stronach (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) [36] i *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) [24].

Tabela 13. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dla leku Zejula® (niraparyb)

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie/ Komentarz	Rekomendacja
HAS	Francja/2018	Rekomendowany w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (tj. <b>niezależnie od statusu mutacji BRCA</b> ).	<b>Pozytywna</b>
NCPE	Irlandia/2019	NCPE rekomenduje o braku refundacji niraparybu do momentu uzyskania kosztowej efektywności względem istniejącej terapii w zakresie wskazania: monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	<b>Pozytywna z ograniczeniami (warunkowa)</b>
NICE	Wielka Brytania/2018	Rekomendowany w leczeniu podtrzymującym (monoterapia) dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów występuje <b>mutacja germinalna w genie BRCA</b> i mieli 2 linie chemioterapii opartej na pochodnych platyny lub;</li> <li>• u pacjentów, u których nie występuje <b>mutacja germinalna w genie BRCA</b> i mieli 2 lub więcej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny,</li> <li>• spełnione są warunki zapisane w <i>Managed Access Agreement</i>.</li> </ul>	<b>Pozytywna</b> (z ograniczeniami, w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i> )
SMC	Szkocja/2018	Niraparyb jest rekomendowany w leczeniu podtrzymującym (monoterapia) u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, z ograniczeniem do pacjentów u których <b>nie występuje mutacja germinalna w genie BRCA</b> .	<b>Pozytywna</b> (z ograniczeniami)
IQWiG	Niemcy/2018	Leczenie dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	<b>Brak rekomendacji</b> (ocena wniosku)





## 4. KOMPARATORY

### 4.1. Wybór i uzasadnienie interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [93, 79] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną [2].

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, przy jej braku – z nierefundowaną technologią opcjonalną, a jeśli nie można jej wskazać – z naturalnym przebiegiem choroby [79].

Oceniana interwencja **Zejula®** (niraparyb) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym u dorosłych kobiet z zaawansowaną postacią raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej niezależnie od statusu mutacji w genie *BRCA*. Lek stosuje się w monoterapii „podtrzymującej” u pacjentek z chorobą nawrotową (w przypadku nawrotu nowotworu po wcześniejszym leczeniu). Lek podaje się po chemioterapii z wykorzystaniem leków na bazie platyny, pod warunkiem uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na tą terapię. **Terapia podtrzymująca polega na podawaniu leku w czasie relatywnie długiego okresu, aby utrzymać osiągniętą w czasie chemioterapii odpowiedź na leczenie.** Ze względu na małą liczbę pacjentek z rakiem jajnika choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 4 sierpnia 2010 r. produkt leczniczy Zejula® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [20].

Wskazanie rejestracyjne dla ocenianej wg ChPL [16] obejmuje leczenie dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [66] oceniana interwencja nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych.

**Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną w leczeniu podtrzymującym analizowanej populacji chorych jest:**

- **Obserwacja** (strategia „*watch and wait*”, „*routine surveillance*” czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego; w badaniach klinicznych, poza obserwacją, pacjentki mogą dodatkowo przyjmować placebo) – pacjentki bez stwierdzonej mutacji w genie *BRCA1/2*;
- **Olaparyb (kapsułki)** – pacjentki ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA1/2*.

### Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Wnioskowana interwencja niraparyb, podobnie jak olaparyb jest wskazywana przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej [7] jako opcja terapeutyczna w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji *BRCA1/2*.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych (polskich oraz zagranicznych) wynika, że aktualnym standardem postępowania w przypadku leczenia podtrzymującego u pacjentek z nawrotem niskozróżnicowanego (ang. *high grade*) raka platynowrażliwego, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny jest: zastosowanie inhibitorów PARP tj. olaparybu, niraparybu lub rukaparybu (dedykowane populacji ze stwierdzoną mutacją *BRCA1/2*) lub obserwacja tj. strategia „*watch and wait*” (w populacji bez stwierdzonej mutacji *BRCA*). Nowym standardem leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 r.) jest zastosowanie terapii podtrzymującej inhibitorami PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem), niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Natomiast najnowsze wytyczne NCCN z 2020 r. w przypadku terapii *primary* bez udziału bewacyzumabu, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z mutacją *BRCA1/2* typu „*dzikiego*” (ang. *BRCA1/2 wild-type*) lub nieokreśloną postacią, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną na chemioterapię pochodnymi platyny (co najmniej 2 linie chemioterapii) rekomendują zastosowanie oprócz obserwacji również niraparybu.

### Leki z grupy inhibitorów PARP zarejestrowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (według stanu na dzień 1 stycznia 2019 r.) zarejestrowane są 3 leki z grupy inhibitorów PARP: olaparyb, niraparyb oraz rukaparyb [92]. Zakres zarejestrowanych wskazań został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 15. Leki z grupy inhibitorów PARP zarejestrowane w Polsce (rak jajnika) [92]

Substancja czynna / produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazanie
Lynparza 50 mg (kapsułki)	Produkt 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.
<b>Olaparyb</b>  Lynparza 100, 150 mg (tabletki)	Produkt jest wskazany do stosowania w monoterapii w: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek 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;</li> <li>▪ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek 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.</li> </ul>
<b>Niraparyb</b>  Zejula 100 mg (kapsułki twarde)	Produkt jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ), surowiczym rakiem jajnika jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.
<b>Rukaparyb</b>  Rubraca 200, 250, 300 mg (tabletki powlekane)	Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub

Substancja czynna / produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazanie
	<p>pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.</p> <p>Produkt leczniczy Rubraca jest wskazany do stosowania jako monoterapia w leczeniu wrażliwego na związek platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów, pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami <i>BRCA</i> w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie.</p>

Wszystkie zarejestrowane w Polsce leki z grupy inhibitorów PARP mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu chorych na surowiczego niskozróżnicowanego (ang. high grade) platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w remisji po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Z wyżej wymienionych leków jedynie olaparab (kapsułki) stanowi bezpośrednie otoczenie konkurencyjne dla niraparabu (w ramach subpopulacji *BRCA* jest lekiem refundowanym, zalecanym w polskich wytycznych, obecnym w polskiej praktyce klinicznej). Z kolei, rukaparab nie spełnia kryteriów wyboru komparatora ze względu na brak refundacji oraz nieobecność w polskiej praktyce klinicznej (wytyczne kliniczne).

#### **Interwencje finansowane ze środków publicznych w leczeniu podtrzymującym w Polsce**

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C56 – Nowotwór złośliwy jajnika, C57 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57.0 jajowód) oraz C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej finansowanych jest w Polsce szereg substancji. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [66] w Załączniku przedstawiono opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce, stosowane w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48). Refundowane wskazania ww. leków stosowanych w ramach chemioterapii określone są wyłącznie poprzez kody rozpoznawcze ICD-10. Na tej podstawie nie da się wyodrębnić leków stosowanych w raku nawrotowym, w tym – w leczeniu podtrzymującym. Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej wynika, że obecnie żaden lek cytotoksyczny finansowany w Polsce w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii nie jest zalecany do stosowania w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika (np. brak finansowania bewacyzumabu).

Tabela 16. Programy lekowe dla kodów ICD-10: C56, C57, C48 [66]

B.50. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)	
Leki w programie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Karboplatyna z paklitakselem:</b> karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1, paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1; rytm: co 3 tygodnie; 6 cykli;</li> <li>▪ <b>Bewacyzumab:</b> 7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut - dzień 1; rytm: co 3 tygodnie; 18 cykli.</li> </ul>
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentki powyżej 18 r.ż.;</li> <li>▪ Histologiczne rozpoznanie raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</li> <li>▪ Niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika (wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna);</li> <li>▪ Stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji &gt;1cm (suboptymalna cytoredukcja);</li> <li>▪ Wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach);</li> <li>▪ Stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO.</li> </ul>

**B.80. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)**

<b>Leki w programie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Olaparyb (kapsułki):</b> 400 mg dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg; Chore powinny rozpocząć leczenie olaparybem nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</li></ul> Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej.
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pacjentki powyżej 18 r.ż.;</li><li>▪ Histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu różnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</li><li>▪ Obecność mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub w <i>BRCA2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej);</li><li>▪ Chore platynowrażliwe (nawrót w okresie &gt;6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny), które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);</li><li>▪ Obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST);</li><li>▪ Stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG.</li></ul>

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [66] aktualnie dostępne są dwa programy lekowe dla chorych z rakiem jajnika:

- **B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”;**
- **B.50: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.**

Z danych przedstawionych powyżej wynika, że aktualnie w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania (tj. w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego, surowiczego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, w remisji po wcześniejszej chemioterapii) finansowany jest inny lek należący do tej samej grupy co oceniana interwencja (inhibitor PARP) – olaparyb (produkt leczniczy Lynparza 50 mg, kapsułki). Lek jest refundowany w ramach programu lekowego B.80. Aktualny program lekowy obejmuje refundacją tylko pacjentki ze stwierdzoną mutacją *BRCA 1/2*, a zatem pokrywa tylko część wskazania rejestracyjnego niraparybu. Populacja pacjentów bez obecności mutacji *BRCA* jest aktualnie pozbawiona opcji terapeutycznej (luka terapeutyczna – *unmet need*).

Natomiast w ramach programu lekowego B.50: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej otrzymują leczenie skojarzone karboplatyną, paklitakselem i bewacyzumabem. Do programu kwalifikują się wyłącznie chore, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego raka jajnika (dopuszczalna jest chemioterapia neoadjuwantowa), dlatego jest to leczenie I linii. Zatem opisana technologia refundowana (bewacyzumab) nie stanowi technologii opcjonalnej wobec wnioskowanej interwencji, adresowanej do chorych z rakiem nawrotowym, o stwierdzonej platynowrażliwości po II oraz kolejnych liniach leczenia.

Podsumowując, tylko pacjentki z mutacją *BRCA1/2* mają w Polsce dostęp do aktywnej terapii, w postaci zastosowania olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, kapsułki). Lek ten w ww. subpopulacji pacjentek stanowi zatem technologię alternatywną dla ocenianej interwencji. Z kolei pacjentki niebędące nosicielami mutacji *BRCA1/2* są w dalszym ciągu pozbawione dostępu do aktywnego leczenia. Aktualna polska praktyka tej grupy pacjentów polega na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego). Jednocześnie prowadzenie obserwacji obejmuje realizację świadczeń nielekowych finansowanych ze środków publicznych (badanie ginekologiczne, USG transwaginalnego oraz po konsultacji z chorą oznaczenie stężenia CA 125) [77, 85].

**Aktualna praktyka według ekspertów klinicznych**

Przeanalizowano również opinie ekspertów klinicznych wypowiadających się w ramach AWA dla leku Lynparza® (olaparab), ubiegającego się w latach 2015-2016 o refundację w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparabem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka -otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Wszyscy eksperci odpowiedzieli, że w rozpatrywanym we wniosku wskazaniu brak jest aktywnej terapii i stosowana jest obserwacja pacjentek [94]. Aktualnie, w populacji z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 olaparab jest już objęty refundacją, a dla pozostałej populacji pacjentek (tj. bez obecności mutacji BRCA1/2) w dalszym ciągu brak jest aktywnej terapii (obserwacja).

Należy podkreślić, iż w ww. okresie pozycja bewacyzumabu w ramach wnioskowanego wskazania nie uległa zmianie (obecność w ramach programu B.50). Zarówno Agencja AOTMiT, jak i eksperci kliniczni nie wskazują bewacyzumabu, jako technologii alternatywnej dla olaparabu w ramach terapii podtrzymującej.

#### Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną w leczeniu podtrzymującym analizowanej populacji chorych jest:

- **Obserwacja** (strategia „watch and wait”, „routine surveillance”, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego; w badaniach klinicznych, poza obserwacją, pacjentki mogą dodatkowo przyjmować placebo) – pozostała grupa chorych, tj. pacjentki bez stwierdzonej mutacji w genie BRCA1/2;
- **Olaparab (kapsułki)** – pacjentki ze stwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2.

Wśród interwencji rozważanych jako potencjalne komparatory były również: rukaparyb (jako monoterapia leczenia podtrzymującego) oraz bewacyzumab (następowe leczenie bewacyzumabem w monoterapii, wyłącznie po wcześniejszym leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i karboplatiną). Ostatecznie obie interwencje nie spełniły kryteriów wyboru komparatora:

- **rukaparyb** ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce oraz nieobecność w polskiej praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu (polskie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów);
- **bewacyzumab** - brak refundacji w analizowanym wskazaniu; lek nie może być stosowany w sposób analogiczny do olaparabu (wyłącznie jako monoterapia w leczeniu podtrzymującym), a jego rejestracja jest ograniczona do pierwszego nawrotu i wyłącznie do schematu skojarzonego z gemcytabiną i karboplatiną [14]. Należy również mieć na uwadze, że obecnie w Polsce bewacyzumab stosowany jest - w ramach programu lekowego - w leczeniu I linii zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, co wyklucza jego zastosowanie u tych samych pacjentek w leczeniu nawrotu, ze względu na zapisy ChPL<sup>4</sup> [14].

<sup>4</sup> Wskazanie do stosowania bewacyzumabu w nawrocie raka platynowrażliwego, zgodnie z ChPL Avastin® [14]: „Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.”



W analizowanym przypadku obserwację bez aktywnego leczenia podtrzymującego można uznać za odpowiednik „naturalnego przebiegu” nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, u chorych w całkowitej lub częściowej remisji po wcześniejszym leczeniu. Jednocześnie prowadzenie obserwacji obejmuje realizację określonych, świadczeń nielekowych (badanie ginekologiczne, USG transwaginalne, stężenie CA 125 – po konsultacji z pacjentką), które są finansowane ze środków publicznych [77, 85].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [93, 79], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów medycznych).

## 4.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej (olaparyb)

Charakterystyka technologii alternatywnej tj. produktu leczniczego Lynparza przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Lynparza [15]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Lynparza 50 mg kapsułki twarde <sup>^</sup> Lynparza 100 mg tabletki powlekane Lynparza 150 mg tabletki powlekane
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L01XX46 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Olaparyb
Mechanizm działania	<p>Olaparyb, blokuje działanie enzymów zwanych ludzką polimerazą poli-adenozynodifosforanu rybozy (PARP), które wspomagają naprawę uszkodzonego DNA w komórkach (zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych) podczas ich podziału. Dlatego gdy aktywność białek PARP jest zahamowana, uszkodzenia DNA w komórkach nowotworowych nie mogą zostać naprawione, wskutek czego komórki nowotworowe obumierają.</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (BER, ang. <i>base excision repair</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 napotykać kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (HRR, ang. <i>homologous recombination repair</i>), która wymaga czynnych genów <i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (NHEJ, ang. <i>non-homologous end joining</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>
Wskazanie do stosowania	<p>Produkt Lynparza 50 mg (kapsułki) jest wskazany do stosowania w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym <u>rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania</u> (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.</li> </ul> <p>Produkt Lynparza 100 i 150 mg (tabletki) jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym <u>rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania</u>, rakiem</li> </ul>



Informacje	Dane
	<p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym <u>nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania</u> (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny;</li> <li>▪ leczeniu dorosłych pacjentek z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały <u>rak piersi</u>. 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.</li> </ul>
<p><b>Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego (należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku).</p> <p><u>Kapsułki*</u>: zalecana dawka produktu Lynparza 50 mg wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg. Pacjenci powinni 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.</p> <p><u>Tabletki*</u>: zalecana dawka produktu Lynparza (100 i 150 mg) 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. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p>
<p><b>Podmiot odpowiedzialny</b></p>	<p>AstraZeneca; AB SE-151 85 Södertälje; Szwecja</p>
<p><b>Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>EU/1/14/959/001 (kapsułki) EU/1/14/959/002 (tabletki) EU/1/14/959/003 (tabletki) EU/1/14/959/004 (tabletki) EU/1/14/959/005 (tabletki)</p>
<p><b>Data wydania dopuszczenia do obrotu</b></p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 r. Data przedłużenia pozwolenia: 24 maja 2019 r.</p>
<p><b>Szczególne warunki dopuszczenia</b></p>	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD). Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.</p>
<p><b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b></p>	<p>TAK (od dnia 6 grudnia 2007 r. produkt posiada status leku sierocego w leczeniu raka jajnika) [21]</p>
<p><b>Status refundacyjny w Polsce</b></p>	<p>Refundowany produkt leczniczy Lynparza 50 mg kapsułki twarde w ramach programu lekowego B.80. „Leczenie podtrzymujące olaparabem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [66]. Lynparza 100 i 150 mg tabletki powlekane – nierefundowane w Polsce.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku przeciwwskazane jest karmienie noworodka piersią.</p>
<p><b>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</b></p>	<p>Produktu nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.</p>

Informacje	Dane		
Działania niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).		
	<b>Działania niepożądane</b>		
	<b>Klasa układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>AEs wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE</b>	<b>AEs o stopniu nasilenia <math>\geq 3</math> wg CTCAE</b>
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często:</b> niedokrwistość, neutropenia, leukopenia; <b>Często:</b> małopłytkowość, limfopenia.	<b>Bardzo często:</b> niedokrwistość, <b>Często:</b> neutropenia, małopłytkowość, leukopenia <b>Niezbyt często:</b> limfopenia.
	Zaburzenia układu immunologicznego	<b>Często:</b> wysypka, <b>Niezbyt często:</b> nadwrażliwość, zapalenie skóry.	-
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Bardzo często:</b> zmniejszenie łaknienia	<b>Niezbyt często:</b> zmniejszenie łaknienia.
	Zaburzenia układu nerwowego	<b>Bardzo często:</b> zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku.	<b>Niezbyt często:</b> zawroty głowy, ból głowy
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Bardzo często:</b> kaszel.	<b>Niezbyt często:</b> kaszel.
	Zaburzenia żołądka i jeli	<b>Bardzo często:</b> wymioty, biegunka, nudności, niestrawność; <b>Często:</b> zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuchu.	<b>Często:</b> wymioty, biegunka, nudności; <b>Niezbyt często:</b> zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuchu.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często:</b> uczucie zmęczenia (w tym osłabienie).	<b>Często:</b> uczucie zmęczenia (w tym osłabienie).	
Badania diagnostyczne	<b>Często:</b> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi; <b>Niezbyt często:</b> zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych.	<b>Niezbyt często:</b> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej;</li> <li>▪ postępowania w przypadku wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej;</li> <li>▪ szkodliwego oddziaływania na zarodek i płód;</li> <li>▪ ciąży/antykoncepcji u kobiet;</li> <li>▪ interakcji z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A.</li> </ul>		

\* Produkt Lynparza tabletki (100 mg i 150 mg) nie powinien być zastępowany produktem Lynparza kapsułki (50 mg) w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligramu, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci; ^Aktualnie tylko produkt leczniczy Lynparza 50 mg kapsułki twarde jest komparatorem dla NIR

## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, odnoszące się do trzech głównych kategorii: śmiertelności (ang. *mortality*), przebieg/nasilenie choroby (ang. *morbidity*) oraz zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Ponadto, w ocenie badań klinicznych związanych z leczeniem chorób nowotworowych pierwszorzędowym punktem końcowym jest przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. *overall survival*) definiowane jako czas od momentu randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Parametr ten charakteryzuje się wysoką istotnością kliniczną, obiektywnością oraz prostotą pomiaru. Niestety, uwzględnienie OS w badaniach klinicznych wiąże się z koniecznością zastosowania odpowiednio długiego okresu obserwacji oraz koniecznością włączenia dużej liczby pacjentów. Ponadto na OS wpływają również kolejne linie leczenia oraz możliwość zmiany terapii w obrębie badania, jeżeli nastąpi progresja choroby. W związku z tym pojawia się potrzeba uzupełnienia oceny o inne parametry, czyli tzw. zastępcze punkty końcowe (surogaty), które wykazują korelację z OS, natomiast pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wyników w krótszym okresie obserwacji, na mniejszej próbie oraz nie odzwierciedlają efektów terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia [97].

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych metodologicznych EMA z 2017/2018 r. zawartych w dokumencie: „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products*” (EMA/CHMP/755489/2018; EMA/CHMP/205/95 Rev.5 [68]) oraz w wytycznych FDA z 2018 roku „*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [23]. Ponadto analizowano również zalecenia Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2017 [7]) oraz stanowisko *Society of Gynecologic Oncology* (SGO 2014/2017 [32, 33]).

Wytyczne EMA z 2017/2018 r. zalecają, aby jako pierwszorzędowych punktów końcowych uwzględnić: czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS)/ przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR). W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i *vice versa* [68].

Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego należy rozważyć w oparciu o względną toksyczności badanego produktu leczniczego. Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE, (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) opracowanym przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [58]. Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego [68].

Jednak bez względu na to czy PFS, czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, to takie parametry jak: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) i odsetek stabilizacji nowotworu (ang. *rate of tumour stabilisation*) oraz

ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) powinny być również przedstawione. Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się czas trwania odpowiedzi oraz monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu [68].

Najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku [23] dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych za istotne punkty końcowe uznają:

- czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP);
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) lub zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS);
- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
- odpowiedź całkowita (CR);
- biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowy;
- punkty końcowe wiążące się z oceną objawów np. poprawa objawów, czas progresji objawów raka [23].

PFS definiowany jest jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby. Z kolei stwierdzenie progresji opiera się na ściśle określonych kryteriach. W przypadku raka jajnika są to kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Zmiany pozwalające na stwierdzenie progresji sygnalizują pogorszenie choroby, nie muszą jednak prowadzić do natychmiastowego wznowienia leczenia, które może być natomiast konieczne w przypadku nasilenia objawów. Wdrożenie leczenia podtrzymującego może spowolnić nawrót objawów choroby nawet w przypadku wystąpienia progresji, a zatem spowodować odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnej linii leczenia. Zatem z perspektywy pacjenta, w przypadku leczenia podtrzymującego znaczenia nabierają inne punkty końcowe jak np. przeżycie wolne od leczenia.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zidentyfikowano ponadto publikacje *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) z 2014 i 2017 roku, poświęconą wartości poszczególnych punktów końcowych w ocenie efektywności terapii nabłonkowego raka jajnika (z uwzględnieniem raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej). Zgodnie z opinią wypracowaną przez SGO, za najistotniejsze punkty końcowe w ocenie terapii raka jajnika należy uznać OS i PFS, wspierane pozytywnymi wynikami oceny jakości życia / oceną wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO) [32, 33]. Jednocześnie w odniesieniu do szczególnych sytuacji, w tym raka platynowrażliwego, za wystarczające do dowiedzenia skuteczności terapii uznano wykazanie statystycznie i klinicznie istotnej korzyści w zakresie PFS. Zaletami PFS w porównaniu z OS jest brak podatności na zafałszowanie wynikające z wpływu późniejszych linii terapii oraz możliwość oceny skuteczności w krótszym okresie obserwacji [32].

Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2017) wśród celów leczenia chorych z nawrotem raka jajnika wymienia: zwalczanie objawów, poprawę jakości życia, opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu oraz wydłużenie okresu przeżycia [7], co wskazuje na zasadność uwzględnienia w analizie klinicznej takich punktów końcowych, jak przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) oraz wskaźników kontroli objawów choroby i jakości życia. Autorzy wytycznych wskazują ponadto, że uzyskanie odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym [7].

Istotnym jest fakt, że docelowa populacja obejmuje pacjentki, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię bezpośrednio poprzedzającą zastosowanie ocenianego leczenia podtrzymującego (leczenie niraparybem rozpoczynane jest u chorych w remisji). A tym samym uzyskanie odpowiedzi na leczenie (w znaczeniu zmniejszenia wielkości guza) nie stanowi celu ocenianej interwencji.

W ramach analizowanego problemu zdrowotnego należy również wymienić takie punkty końcowe jak: czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) oraz czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST). Wdrożenie terapii kolejnej linii może mieć miejsce nie tylko w przypadku progresji nowotworu (ocenianej w oparciu o wyniki obrazowania – kryteria RECIST 1.1), ale także w przypadku progresji objawów choroby. Zatem z punktu widzenia pacjenta oba punkty końcowe mogą być bardziej istotne niż PFS stanowiąc odzwierciedleniem rzeczywistego postępu choroby. Ponadto, uwzględniając negatywny wpływ działań niepożądanych chemioterapii na jakość życia pacjentek istotnym, oczekiwanym efektem leczenia podtrzymującego będzie wydłużenie czasu do kolejnych terapii.

Biorąc pod uwagę cytowane powyżej dane literaturowe, uwzględniające zarówno standardy badawcze, specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu następujących punktów końcowych:

Punkty końcowe z zakresu efektywności klinicznej:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- okres bez chemioterapii (ang. *chemotherapy-free interval*, CFI),
- czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*, TFST) i/lub czas do drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy or death*, TSST),
- jakość życia według kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life–5 Dimensions*);
- wyniki zdrowotne w opinii pacjenta (ang. *Patient-Reported Outcomes*, PRO) –ocena objawów choroby według kwestionariusza FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index*).

Punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa:

- przerwanie leczenia/udziału w badaniu;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku,
- inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). Produkt leczniczy Zejula® ma status leku sierociego, dlatego też z uwagi na niewielką liczebnie grupę chorych, u których brak jest obecnie jednego standardu postępowania terapeutycznego, przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego będzie znacząco utrudnione. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego uwzględniać będą randomizowane próby kliniczne, a w przypadku ich braku najbardziej wiarygodne dostępne badania kliniczne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (RWD, ang. *real world data*).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zejula®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.



## 7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii podtrzymującej produktem leczniczym Zejula® (niraparyb) z olaparybem w postaci kapsułek (Lynparza®) oraz brakiem leczenia (tj. obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo) w monoterapii podtrzymującej dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Leczenie niraparybem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego [69]. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale najważniejszych ekspertów z całej Polski, podczas *AdBoard*.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

### 7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii podtrzymującej produktem leczniczym Zejula® (niraparyb) stosowanym w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Zejula® względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy



użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty dożywotni horyzont czasowy, za czym przemawia przewlekły charakter zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej oraz fakt, iż wyniki i koszty różniące ocenianych interwencji mogą ujawniać się w ciągu całego życia chorej.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

### 7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii podtrzymującej produktem leczniczym Zejula® (niraparab) stosowanego w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Zejula® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w minimum 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej (tj. leczenia olaparabem w ramach istniejącego programu lekowego pacjentek z obecnością mutacji dziedzicznej lub somatycznej w genie *BRCA*).

W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Zejula® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

## 8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO - PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Zejula® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	<p>Dorośle pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. <i>high grade</i>) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [69].</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Leczenie podtrzymujące niraparybem w monoterapii, doustnie, w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Zejula® (trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobową wynosi 300 mg). Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Obserwacja</b>, czyli strategia „<i>watch and wait</i>”, „<i>routine surveillance</i>”: postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo - w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>;</li> <li>▪ <b>Leczenie podtrzymujące olaparybem</b> w monoterapii, doustnie w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® (50 mg, kapsułki twarde) - w przypadku podgrupy chorych z mutacją w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>.</li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>▪ Okres bez chemioterapii (CFI),</li> <li>▪ Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST),</li> <li>▪ Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D,</li> <li>▪ Efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta (PRO), ocena objawów choroby według kwestionariusza FOSI.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwanie leczenia/udziału w badaniu;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności;</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku;</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku,</li> <li>▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach.</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT);</li> <li>▪ Opublikowane przeglądy systematyczne w ramach przeglądu badań wtórnych;</li> <li>▪ W ramach analiz dodatkowych (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) uwzględniono prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Publikacja w języku polskim lub angielskim;</li> <li>▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>

<sup>^</sup>Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) doniesienie konferencyjne nie będą włączane.

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Polska praktyka kliniczna

Zasady leczenia chorych na raka jajnika (leczenie pierwotne i leczenie nawrotu) opracowano na podstawie aktualnych polskich zaleceń Zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2017 r. [7]. Postępowanie kliniczne dla surowiczego raka o niskim stopniu zróżnicowania jajnika, jajowodu i otrzewnej jest jednakowe [8, 76].

- II. **Leczenie chirurgiczne (pierwotne)** ma na celu potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz całkowitą, ewentualnie optymalną cytoredukcję nowotworu. Zakres zabiegu operacyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od zaawansowania klinicznego [7].
- **Nowotwór ograniczony makroskopowo do narządu rodnego** (niski stopień zaawansowania) - leczenie chirurgiczne obejmuje: pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego (przed rozpoczęciem procedur chirurgicznych), obustronne usunięcie przydatków, całkowite wycięcie macicy, wycięcie sieci większej, pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej, wykonanie limfadenektomii miednicznej i aortalnej oraz usunięcie wyrostka robaczkowego (wskazane jest jedynie w przypadku makroskopowych zmian w jego obrębie). U młodych kobiet (chcących zachować płodność), w przypadku zmiany ograniczonej do jednego jajnika bez nacieku torebki i zrostów wewnątrzotrzewnowych przy stopniu histologicznego zróżnicowania G1 i G2 można pozostawić macicę i drugi jajnik.
  - **Zaawansowany rak jajnika** - całkowita cytoredukcja, czyli brak makroskopowych resztek choroby. Celem zabiegu jest usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku niemożności osiągnięcia tego celu należy dążyć do cytoredukcji optymalnej (pozostawienia resztek <1 cm średnicy). Pacjentki, u których w trakcie kwalifikacji do zabiegu lub w trakcie oceny resekcyjności (laparoskopowej lub za pomocą laparotomii) stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji, są kandydatkami do chemioterapii neoadjuwantowej. Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje swoim zakresem usunięcie macicy z przydatkami i siecią wraz z resekcjami narządów zajętych przez nowotwór – śledziony, otrzewnej pokrywającej przeponę, otrzewnej pokrywającej miednicę. Dodatkowo w skład zabiegów cytoredukcyjnych wchodzi usuwanie powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych. W trakcie zabiegów cytoredukcyjnych z powodu zaawansowanego raka jajnika wykonywanie procedur określających stopień zaawansowania (pobranie płynu, biopsje otrzewnej, rozmazy) jest bezzasadne.
  - **Operacja odroczonej (IDS, ang. interval debulking surgery/ interval cytoreductive surgery)** - w przypadku niemożności uzyskania optymalnej cytoredukcji u części chorych należy rozważyć przeprowadzenie IDS po 3 lub 4 kursach chemioterapii, a następnie kontynuować chemioterapię (do zaplanowanej liczby podań). Postępowanie takie zaleca się w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie chemiczne.
  - **Wtórne operacje cytoredukcyjne (ang. secondary cytoreductive surgery)** - skuteczność tego typu operacji wykonywanej po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii (w sytuacji progresji choroby nowotworowej) nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych, a dostępne dane pochodzą z pojedynczych badań nierandomizowanych.
  - **Operacje second-look** - wykonywanie operacji weryfikujących uzyskanie odpowiedzi na leczenie nie wpływa na wydłużenia czasu przeżycia i nie jest obecnie zalecane w codziennej praktyce klinicznej.
- III. **Chemioterapia** – wskazania do leczenia systemowego ma większość chorych z rakiem jajnika. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB (wg FIGO),

G1, G2 (grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania. U pozostałych chorych w stopniu I podstawą leczenia I rzutu jest skojarzenie pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoиду (paklitaksel), podawanych dożylnie w schemacie co 21 dni (3 - 6 cykli). U chorych w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika (IIB–IV wg FIGO) chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z 6 cykli. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (FIGO oraz stopnia złośliwości histologicznej: cechy G) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [7]

Stopień wg FIGO	Schemat chemioterapii
I A/B G1	Obserwacja*
I A/B G2 i G3/C	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni (3–6 podań).
II-IV (standard)	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni (6 podań).
II-IV (alternatywa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 2.</li> <li>▪ Paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni (6 podań);</li> <li>▪ Paklitaksel 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni (18 podań);</li> <li>▪ Docetaksel 60–75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni (6 podań).</li> </ul>
II-IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm	Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m <sup>2</sup> i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. 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 <sup>2</sup> i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (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)**

\*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

- **Chemioterapia neoadjuwantowa (NACT, ang. neoadjuvant chemotherapy)** stosowana jest w przypadkach chorych w stopniu III i IV zaawansowania, u których nie jest możliwe wykonanie pierwotnej cytoredukcji tj. schemat z paklitaksel + karboplatyna wraz z bewacyzumabem. Do leczenia można kwalifikować chore z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA 125 do CEA 25:1. Po 3 lub 4 kursach chemioterapii należy rozważyć w tej grupie pacjentek przeprowadzenie IDS. Po 3 cyklach chemioterapii rozważane jest przeprowadzenie operacji odroczonej.
- **Leczenie konsolidujące:** u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii nie wpływa na poprawę wyników leczenia.
- **Ocena wyników leczenia:** należy przeprowadzić po pierwszej linii chemioterapii w 4. tygodniu po zakończenia leczenia na podstawie: badanie podmiotowego i przedmiotowego, badania ginekologicznego *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzierników pochwowych, USG przezpochwowego i USG jamy brzusznej, podstawowego badania krwi i moczu, oznaczenia stężenia antygenów nowotworowych, zdjęć rentgenowskie klatki piersiowej lub tomografii komputerowej klatki piersiowej, tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy. Obrazową ocenę wyniku leczenia należy przeprowadzić w oparciu o kryteria RECIST 1.1 (przedstawiona w załączniku 9.1).
- **Obserwacja po leczeniu pierwotnym:** chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 2 lat od zakończenia leczenia pierwszego

rzutu, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne. Rutynowe oznaczanie CA 125 należy przedyskutować z pacjentką. Nieuzasadnione jest rozpoczynanie chemioterapii drugiej linii jedynie w sytuacji wzrostu CA 125 – nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość. Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy.

**IV. Leczenie nawrotów** - rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznowy jest dziś krótszy niż czas od wznowy do zgonu. Dla większości chorych z rakiem jajnika schorzenie to staje się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami. Celem leczenia staje się: zwalczanie objawów, poprawa jakości życia, opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu, wydłużenie czasu przeżycia. Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym. Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotny sposób wydłuża czas do progresji.

- **Leczenie operacyjne** - wtórny zabieg cytoredukcyjny u chorych z rakiem jajnika z pierwszą platynowrażliwą wznową, wyselekcjonowanych za pomocą współczynnika AGO (dobry stan ogólny tj. stopień 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu, brak płynu w jamie brzusznej) w sposób klinicznie istotny wydłuża czas do progresji.
- **Chemioterapia** – podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia wyznaczają kategorię chorych: platynoniewrażliwość, platynooporność, częściowej platynowrażliwość lub platynowrażliwość (kryteria definicyjne zostały opisane w załączniku 9.1). U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu. Możliwości wyboru leków cytotoksycznych w chemioterapii II linii, w zależności od odpowiedzi na platynę, zestawiono w tabeli 20.
  - **Chemioterapia w przypadku nawrotów platynoopornych** - w przypadku chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny rokowanie jest złe – systemowe leczenie paliatywne powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia. Nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej niż monoterapii. Pacjentki takie powinny być zachęcane do udziału w badaniach klinicznych. Nosiciele mutacji *BRCA1/2* w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 lub więcej liniach chemioterapii mogą być poddani leczeniu za pomocą rucaparybu w monoterapii lub po 3 lub więcej liniach olaparybem w monoterapii.
  - **Chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych** - w leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny; dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS (brak refundacji w Polsce).
  - **Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP** – zastosowanie olaparybu lub niraparab jako leczenia podtrzymującego u chorych z niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, którzy uzyskali odpowiedź na pochodne platyny, szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji *BRCA1/2*, istotnie wydłuża czas do progresji.

- **Leczenie podtrzymujące przy zastosowaniu leków hormonalnych w grupie pacjentek z wysoko dojrzałym surowiczym rakiem jajnika (LG-SC)** – u chorych z LG-SC w stadium II–IV, będących po leczeniu operacyjnym i chemioterapii opartej na pochodnych platyny i taksoidzie zastosowanie leczenia hormonalnego (głównie inhibitorów aromatazy) w porównaniu z samym nadzorem istotnie wydłużała czas do progresji.

Tabela 20. Leki stosowane w chemioterapii II linii, w zależności od odpowiedzi na pochodne platyny [7]

Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny	Chemioterapia II linii
<b>Pierwotna niewrażliwość (refractory) lub platynooporność (resistance)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w badaniach klinicznych</li> <li>▪ Pegylowana liposomalna doksorubicyna</li> <li>▪ Topotekan</li> <li>▪ Gemcytabina</li> <li>▪ Paklitaksel w rytmie co 7 dni</li> <li>▪ Pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan, lub + paklitaksel w rytmie co 7 dni + bewacyzumab</li> </ul>
<b>Platynowrażliwość częściowa lub platynowrażliwość</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Udział w badaniach klinicznych</li> <li>▪ Karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel</li> <li>▪ Karboplatyna/cisplatyna + gemcytabina</li> <li>▪ Karboplatyna + pegylowana liposomalna Doksorubicyna</li> <li>▪ Karboplatyna + gemcytabina + bewacyzumab</li> <li>▪ Karboplatyna + paklitaksel + Bewacyzumab</li> <li>▪ Paklitaksel + karboplatyna</li> <li>▪ Karboplatyna w monoterapii</li> </ul>

- **Obserwacja po leczeniu nawrotów** - marker CA 125 i badania obrazowe wykorzystuje się do oceny odpowiedzi na chemioterapię. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia po stwierdzeniu platynooporności jest wskazaniem do odstąpienia od chemioterapii. Operacje paliatywne przeprowadza się najczęściej u chorych w przypadku niedrożności jelit.

**V. Radioterapia** - znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz przerzuty do układu kostnego) [7].

## 9.2. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej

Tabela 21. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu, otrzewnej wg klasyfikacji FIGO z 2014 r. [7]

Stopień	Charakterystyka
<b>I</b>	<b>Nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów</b>
IA	Zajęcie jednego 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	śródoperacyjnym 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
<b>II</b>	<b>Nowotwór jednego lub obu jajników lub jajowodów z zajęciem narządów miednicy (poniżej płaszczyny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej</b>



Stopień	Charakterystyka
IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
III	<b>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</b>
III A1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologicznie lub histologicznie)
III A1 (i)	Przerzuty w największym wymiarze ≤10 mm
III A1 (ii)	Przerzuty w największym wymiarze >10 mm
III A2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny 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 miąższu)
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 miąższu)
IV	<b>Odległe przerzuty (wyluczając przerzuty do otrzewnej)</b>
IV A	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem
IV B	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

### 9.3. Modyfikacja dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono modyfikację dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 22. Modyfikacja dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych [16]

Działania niepożądane	Opis postępowania
<b>Modyfikacja dawkowania w przypadku wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych</b>	
Niehematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem o nasileniu ≥3 stopnie w skali CTCAE*, jeśli profilaktyka jest niemożliwa do stosowania lub nieskuteczna	<p><b>Pierwszy epizod:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwać leczenie produktem Zejula® na okres do 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego.</li> <li>▪ Następnie można kontynuować stosowanie produktu Zejula® w zmniejszonej dawce (200 mg na dobę).</li> </ul> <p><b>Drugi epizod:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwać leczenie produktem Zejula® na okres do 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego.</li> <li>▪ Następnie można kontynuować stosowanie produktu Zejula® w zmniejszonej dawce (100 mg na dobę).</li> </ul>
Działania niepożądane związane z leczeniem o nasileniu ≥3 stopnie w skali CTCAE utrzymujące się przez ponad 28 dni stosowania produktu Zejula® w dawce 100 mg na dobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odstawić leczenie</li> </ul>



Działania niepożądane	Opis postępowania
<b>Modyfikacja dawkowania w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych</b>	
<p>Podczas leczenia produktem Zejula®, zwłaszcza w początkowym okresie, obserwowano hematologiczne działania niepożądane. Z tego powodu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się kontrolę morfologii raz na miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu. W zależności od wyników badań laboratoryjnych w indywidualnych przypadkach konieczna może być cotygodniowa kontrola morfologii krwi w drugim miesiącu leczenia.</p>	
<b>Hematologiczne działania niepożądane wymagające przetoczenia krwi lub podania krwiotwórczych czynników wzrostu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości <math>\leq 10\ 000/\mu\text{l}</math>, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. Jeśli istnieją inne czynniki ryzyka krwawienia, np. skojarzone leczenie przeciwplatek lub przeciwzakrzepowe, należy rozważyć przerwanie leczenia skojarzonego. W przypadku małopłytkowości o większej liczbie płytek można rozważyć przerwanie leczenia skojarzonego i (lub) przetoczenie płytek krwi.</li> <li>▪ Wznowić leczenie produktem Zejula® w zmniejszonej dawce.</li> </ul>
<b>Liczba płytek krwi <math>&lt; 100\ 000/\mu\text{l}</math></b>	<p><b>Pierwszy epizod:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwać stosowanie produktu Zejula® na okres do 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>▪ Wznowić leczenie produktem Zejula® w tej samej lub mniejszej dawce w zależności od oceny klinicznej.</li> <li>▪ Jeśli liczba płytek osiągnie wartość <math>&lt; 75\ 000/\mu\text{l}</math>, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</li> </ul> <p><b>Drugi epizod:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwać leczenie produktem Zejula® na okres do 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>.</li> <li>▪ Wznowić leczenie produktem Zejula® w zmniejszonej dawce.</li> <li>▪ Produkt Zejula® należy odstawić, jeśli liczba płytek krwi nie powróci do dopuszczalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono już dawkę do 100 mg raz na dobę.</li> </ul>
<b>Liczba neutrofilów <math>&lt; 1\ 000/\mu\text{l}</math> lub stężenie hemoglobiny <math>&lt; 8\ \text{g/dl}</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerwać leczenie produktem Zejula® na okres do 28 dni i kontrolować morfologię krwi co tydzień, do czasu gdy liczba neutrofilów powróci do wartości <math>\geq 1\ 500/\mu\text{l}</math>, a stężenie hemoglobiny <math>\geq 9\ \text{g/dl}</math>.</li> <li>▪ Wznowić leczenie produktem Zejula® w zmniejszonej dawce.</li> <li>▪ Produkt Zejula® należy odstawić, jeśli liczba neutrofilów i (lub) stężenie hemoglobiny nie powrócą do dopuszczalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono dawkę do 100 mg raz na dobę.</li> </ul>
<b>Potwierdzone rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odstawić produkt Zejula®</li> </ul>

\* CTCAE - jednolite kryteria terminologiczne zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

## 9.4. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Tabela 23. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C) wg ICD-10 C56, C57, C48 [66]

Kod i nazwa wg ICD-10 wskazań objętych refundacją	Substancja czynna
<b>C56: Nowotwór złośliwy jajnika</b>	Bleomycyna ( <i>Bleomycin sulphate</i> ), karboplatyna ( <i>Carbo platinum</i> ), chlorambucyl ( <i>Chlorambucilum</i> ), cisplatyna ( <i>Cisplatinum</i> ), cyklofosfamid ( <i>Cyklophosphamidum</i> ), dakarbazyna ( <i>Dacarbazinum</i> ), docetaksel ( <i>Docetaxelum</i> ), doksorubicyna ( <i>Doxorubicinum</i> ), doksorubicyna liposomalna pegylowana ( <i>Doxorubicinum liposomanum pegylatum</i> ), epirubicyna ( <i>Epirubicinum</i> ), etopozyd ( <i>Etoposidum</i> ), fluorouracyl ( <i>Fluorouracilum</i> ), gemcytabina ( <i>Gemcytabinum</i> ), ifosfamid ( <i>Ifosfamidum</i> ), irynotekan ( <i>Irinotecanum</i> ), melafalan ( <i>Melphalanum</i> ), metotreksat ( <i>Methotrexatum</i> ), paklitaksel ( <i>Paclitaxelum</i> ), tamoksifen ( <i>Tamoxifenum</i> ), tiotepa ( <i>Thiotepum</i> ), topotekan doustnie, topotekan wstrzyknięcie ( <i>Topotecanum</i> ), winkrystyna ( <i>Vincristinum</i> ), winorelbina ( <i>Vinorelbium</i> ).
<b>C57: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych</b>	Bleomycyna ( <i>Bleomycin sulphate</i> ), karboplatyna ( <i>Carbo Platinum</i> ), cisplatyna ( <i>Cisplatinum</i> ), cyklofosfamid ( <i>Cyklophosphamidum</i> ), dakarbazyna ( <i>Dacarbazinum</i> ), doksorubicyna ( <i>Doxorubicinum</i> ), epirubicyna ( <i>Epirubicinum</i> ), etopozyd ( <i>Etoposidum</i> ), fluorouracyl ( <i>Fluorouracilum</i> ), gemcytabina ( <i>Gemcytabinum</i> ), ifosfamid ( <i>Ifosfamidum</i> ), metotreksat ( <i>Methotrexatum</i> ), paklitaksel ( <i>Paclitaxelum</i> ), winkrystyna ( <i>Vincristinum</i> ), winorelbina ( <i>Vinorelbium</i> ).
<b>C48: Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej</b>	Bleomycyna ( <i>Bleomycin sulphate</i> ), karboplatyna ( <i>Carbo Platinum</i> ), cisplatyna ( <i>Cisplatinum</i> ), cyklofosfamid ( <i>Cyklophosphamidum</i> ), dakarbazyna ( <i>Dacarbazinum</i> ), docetaksel ( <i>Docetaxelum</i> ), doksorubicyna ( <i>Doxorubicinum</i> ), epirubicyna ( <i>Epirubicinum</i> ), etopozyd ( <i>Etoposidum</i> ), gemcytabina ( <i>Gemcytabinum</i> ), idarubicyna ( <i>Idarubicin</i> ), ifosfamid ( <i>Ifosfamidum</i> ), irynotekan ( <i>Irinotecanum</i> ), metotreksat ( <i>Methotrexatum</i> ), paklitaksel ( <i>Paclitaxelum</i> ), temozolamid ( <i>Temozolomidum</i> ), tiotepa ( <i>Thiotepum</i> ), topotekan doustnie, topotekan wstrzyknięcie ( <i>Topotecanum</i> ), winkrystyna ( <i>Vincristinum</i> ), winorelbina ( <i>Vinorelbium</i> ), leuprorelina ( <i>Leuprorelinum</i> ).

## 9.5. Kryteria RECIST 1.1

Tabela 24. Ocenę wyniku leczenia wg kryteriów RECIST 1.1 [7]

Stan chorych kwalifikujemy jako:	Kryteria
<b>Odpowiedź całkowita</b> (CR, ang. <i>Complete Response</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Całkowite zniknięcie zmian;</li> <li>▪ Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych &lt;10 mm w osi krótkiej (<i>Recist 1.1</i>);</li> <li>▪ Równoczesna normalizacja biochemiczna.</li> </ul>
<b>Odpowiedź częściowa</b> (PR, ang. <i>Partial Response</i> )	Zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów.
<b>Stabilizacja choroby</b> (SD, ang. <i>Stable Disease</i> )	Zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów <30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów <20%.
<b>Progresja choroby</b> (PD, ang. <i>Progressive Disease</i> )	Zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]





### 9.7. Opis proponowanego programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</p> <p>2) nawrót w okresie &gt;6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny;</p> <p>3) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);</p> <p>4) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1);</p> <p>4a) w przypadku pacjentek po kompletnej wtórnej cytoredukcji wymagane potwierdzenie braku wznowy po leczeniu zawierającym pochodne platyny</p> <p>5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;</p>	<p>Leczenie niraparybem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Niraparyb jest przeznaczony do podawania doustnego, <b>jeden raz na dobę</b>.</p> <p>Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie kruszyć ani nie rozgryzać.</p> <p>Niraparyb można przyjmować <b>niezależnie od posiłków</b>.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkowanie leku w programie powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Zalecana dawka niraparybu wynosi trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie niraparybem nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niraparybem:</b></p> <p>1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1):</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie w surowicy stężenia:</p> <p>a) kreatyniny;</p> <p>b) bilirubiny;</p> <p>c) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)</p> <p>d) oznaczenie stężenia CA 125</p>

<p>6) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl (5,6 mmol/l);</p> <p>b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1,5 \times 10^9/l</math>;</p> <p>c) liczba płytek krwi większa lub równa <math>100 \times 10^9/l</math>;</p> <p>8) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>9) wykluczenie ciąży (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>W celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu mogą być włączane również pacjentki leczone skutecznie niraparybem w ramach innego sposobu finansowania do</p>	<p>dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna zażyć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Dostosowanie dawkowania powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Stosowanie leku można przerwać na okres do 28 dni w celu opanowania niehematologicznych lub hematologicznych działań niepożądanych; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p>	<p>4) test ciążowy (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego);</p> <p>5) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p><b>2. Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem:</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem</p> <p>Uwaga: w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się kontrolę morfologii raz na miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu (Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.4).</p> <p>W zależności od wyników badań laboratoryjnych w indywidualnych przypadkach konieczna może być cotygodniowa kontrola morfologii krwi.</p> <p>2) oznaczenie stężenia w surowicy:</p> <p>a) kreatyniny</p> <p>b) bilirubiny;</p> <p>c) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AIAT);</p> <p>d) oznaczenie stężenia CA125</p> <p>e) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się nie rzadziej niż 1 raz w miesiącu.</p>
--	--	---



<p>czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, w tym w badaniach klinicznych.</p> <p><b>1.1. Określenie czasu leczenia w programie:</b></p> <p>Leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej potwierdzonej radiologicznie (wg RECIST 1.1) lub istotnego pogorszenia stanu klinicznego pacjentki (z zastrzeżeniem p. 1.2. niżej).</p> <p><b>1.2. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na niraparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>2) wystąpienie nietolerancji leku mimo zastosowania maksymalnej redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego</li> <li>3) utrzymujące się przez okres &gt;28 dni działania niepożądane w stopniu <math>\geq 3</math> według klasyfikacji NCI CTC.</li> </ol>		<p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała, w zależności od wskazań klinicznych, co 3 miesiące;</li> <li>2) oznaczenie stężenia CA125 nie rzadziej niż raz w miesiącu;</li> <li>3) inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Poza powyższym schematem badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach w odstępie minimum 7 dni, przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;</li> <li>2) w razie wskazań klinicznych.</li> </ol> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> </ol>
---	--	---

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



		<p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	--

### 9.8. Informacje dotyczące finansowania (potencjalnych) alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [66].

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Tabela 26. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w leczeniu raka jajnika w Polsce [66]; olaparyb, bewacizumab w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Olaparibum	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg	448 szt.	05902135480052	1149.0, Olaparyb	21172,32	22230,94	22230,94	B.80.	bezpłatny
Bewacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1095.0, Leki nowotworowe, przeciwciała monoklonalne bewacizumab	p- 1171,80	1230,39	1230,39	<1>B.4.; <2>B.50.	bezpłatny
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	1095.0, Leki nowotworowe, przeciwciała monoklonalne bewacizumab	p- 4687,20	4921,56	4921,56	<1>B.4.; <2>B.50.	bezpłatny

Tabela 27. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [66] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: wg ICD-10 C56 (Nowotwór złośliwy jajnika), C57 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych), C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycynum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę								
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163		39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170		102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156		18,25	19,16	15,21	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187		173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015		24,62	25,85	15,21	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022		45,90	48,20	45,64	C.6.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039		139,32	146,29	136,93	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753		186,84	196,18	182,57	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733		36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740		104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726		12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058		131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425		41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432		102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418		24,84	26,08	15,21	C.6.	bezpłatny
<b>Chlorambucilum</b>	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	1099.0, Chlorambucilum	205,25	215,51	215,51	C.8.	bezpłatny
<b>Cisplatinum</b>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481		9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504		42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745		6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772		62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769		31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny
<b>Cyclophosphamidum</b>	Endoxan, proszek do sporządzenia	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	roztworu do wstrzykiwań, 1 g								
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913		14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807		151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609		302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708		75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny



Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006		54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020		216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557		32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564		129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601		259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny
<b>Doxorubicini hydrochloridum</b>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837		82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 100 ml	05909990614844		164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
Doxorubicinu	roztworu do infuzji, 200 mg								
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028		41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027		36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010		10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393		30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991030599	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409		120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386		6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882		61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny
	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909991104313		27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991104337		270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909991104320		135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990796403		328,32	344,74	344,74	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do	1 fiol. a 25 ml	05909990796397		82,08	86,18	86,18	C.23.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml								
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373		16,42	17,24	17,24	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990796380		32,83	34,47	34,47	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869		164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990752515		128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214		41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313		82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016		12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297		30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138		28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303		60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121		11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990336258		72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913		14,47	15,19	15,19	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814		7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do	1 fiol.po 100 ml	05909990478019		72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	wstrzykiwań, 50 mg/ml								
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784		6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807		60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791		12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990774777		3,02	3,17	3,17	C.26.	bezpłatny
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096		118,80	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072		17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102		162,00	170,10	170,10	C.28.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990871032		102,60	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990870998		27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990871049		205,20	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217		217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176		161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183		419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345		162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny



Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321		21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352		270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338		54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946		138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943		20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953		216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950		44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny
<b>Melphalanum</b>	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	C.39.	bezpłatny
<b>Methotrexatum</b>	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny
	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447		283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990874446	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361		51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385		72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347		26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408		145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390		108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	roztworu do infuzji, 100 mg								
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990018406		145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990018383		32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990018420		324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274		48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267		14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281		145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093		259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086		72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny
Tamoxifenum	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990127412	1036.0, Tamoxifenum	14,58	15,31	15,31	C.52.	bezpłatny
	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990775316	1036.0, Tamoxifenum	9,88	10,37	10,37	C.52.	bezpłatny
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909990893553	1037.0, Thiotepa	3499,20	3674,16	3674,16	C.55.	bezpłatny
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 15 mg	1 fiol.	05909990893546		559,44	587,41	551,12	C.55.	bezpłatny
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	05909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	C.57.1.	bezpłatny
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	05909990643141		1458,00	1530,90	1530,90	C.57.1.	bezpłatny
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990924677		140,40	147,42	147,42	C.57.2.	bezpłatny
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990924684		280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756		70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770		280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523		124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990236213	1022.0, Idarubicinum	739,47	776,44	776,44	C.30.	bezpłatny
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990236114		396,28	416,09	416,09	C.30.	bezpłatny
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909990672172	1080.0, Temozolomidum	453,60	476,28	385,56	C.64.	bezpłatny
	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909990672219		635,04	666,79	539,78	C.64.	bezpłatny
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909990672233		816,48	857,30	694,01	C.64.	bezpłatny
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909990672158		90,72	95,26	77,11	C.64.	bezpłatny
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909990672196		1134,00	1190,70	963,90	C.64.	bezpłatny
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909990716999		22,68	23,81	19,28	C.64.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparab) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
Temozolomide	Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350		216,00	226,80	226,80	C.64.	bezpłatny
	Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367		324,00	340,20	340,20	C.64.	bezpłatny
	Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374		432,00	453,60	453,60	C.64.	bezpłatny
	Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343		43,20	45,36	45,36	C.64.	bezpłatny
	Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381		594,00	623,70	623,70	C.64.	bezpłatny
	Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336		10,80	11,34	11,34	C.64.	bezpłatny
	Fair-Med., kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909991057640		453,60	476,28	385,56	C.64.	bezpłatny
	Fair-Med., kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909991057671		635,04	666,79	539,78	C.64.	bezpłatny
	Fair-Med., kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909991057701		816,48	857,30	694,00	C.64.	bezpłatny
	Fair-Med., kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909991057602		90,72	95,26	77,11	C.64.	bezpłatny
	Fair-Med., kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909991057794		1134,00	1190,70	963,89	C.64.	bezpłatny
	Fair-Med., kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909991057572		22,68	23,81	19,28	C.64.	bezpłatny
	Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 sasz.po 1 kaps.	05902020241249		367,20	385,56	385,56	C.64.	bezpłatny

Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika*	Poziom odpłatności
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 sasz.	05902020241256		514,08	539,78	539,78	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 kaps. w saszetce	05902020241263		660,96	694,01	694,00	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 kaps.	05902020241232		73,44	77,11	77,11	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 kaps.	05902020241270		918,00	963,90	963,89	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 kaps.	05909991288006		189,00	198,45	198,45	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 kaps.	05909991288037		264,60	277,83	277,83	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 kaps.	05909991288068		340,20	357,21	357,21	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 kaps.	05909991287979		37,80	39,69	39,69	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 kaps.	05909991288099		472,50	496,13	496,13	C.64.	bezpłatny
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 kaps.	05909991287948		9,45	9,92	9,92	C.64.	bezpłatny
<b>Leuprorelini acetat</b>	Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 zest.	05909990686117	1070.1, analogi gonadoliberyny - leuprorelina	270,84	284,38	284,38	<2>C.74.	bezpłatny

\*Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT): <http://www.aotm.gov.pl> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG): <http://www.awmsg.org/> (ostatni dostęp: 31.03.2020).
4. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2654-63.
5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/002/AW/002\\_AW\\_4\\_OT\\_4351\\_1\\_Lynparza\\_2016.03.17.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AW/002_AW_4_OT_4351_1_Lynparza_2016.03.17.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020).
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wydział Oceny Technologii Medycznych, Lynparza (olaparab) we wskazaniu zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr. OT.422.105.2019, 18 grudnia 2019 r.
7. Basta A., Bidziński M., Biećkiewicz A., Blecharz P., Bodnar L., Jach R., Knapp P., Kojs Z., Kotarski J., Markowska J., Misiek M., Sznurkowski JJ, Wicherek Ł., Sawicki W., Timorek-Lemieszczuk A., Bahyrycz J., Mądry R.. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 5–23.
8. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. FIGO 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:59-78.
9. Blecharz P, Karolewski K, Urbański K. Rodzinny rak jajnika. Rola dysfunkcji genu BRCA1 w odpowiedzi na leczenie chemiczne. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 2014-220.
10. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, Lambrechts D, Despierre E, Barrowdale D, McGuffog L, Healey S, Easton DF, Sinilnikova O, Benitez J, Garcia MJ, Neuhausen S, Gail MH, Hartge P, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles R, Godwin AK, Daly MB, Kwong A, Ma ES, Lázaro C, Blanco I, Montagna M, D'Andrea E, Nicoletto MO, Johnatty SE, Kjær SK, Jensen A, Høgdall E, Goode EL, Fridley BL, Loud JT, Greene MH, Mai PL, Chetrit A, Lubin F, Hirsh-Yechezkel G, Glendon G, Andrulis IL, Toland AE, Senter L, Gore ME, Gourley C, Michie CO, Song H, Tyrer J, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Kristoffersson U, Olsson H, Borg Å, Levine DA, Steele L, Beattie MS, Chan S, Nussbaum RL, Moysich KB, Gross J, Cass I, Walsh C, Li AJ, Leuchter R, Gordon O, Garcia-Closas M, Gayther SA, Chanock SJ, Antoniou AC, Pharoah PD; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012 Jan 25;307(4):382-90.
11. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012; 30(10):1030-1033.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparab): <https://www.cadth.ca/niraparib-Zejula-ovarian-cancer-details> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): <https://www.cadth.ca/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
14. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (ostatnia aktualizacja CHPL: 31/08/2018): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza (olaparab): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
16. Charakterystyka produktu leczniczego Zejula: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pl.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)

17. Cieminski Adam, Lewandowski Jan, Emerich Janusz. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. Curr. Gynecol. Oncol. 2013, 11 (3), p. 217–228.
18. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D; ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):672-705.
19. ESMO, European Society for Medical Oncology: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations> (ostatni dostęp: 20.04.2020)
20. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Zejula (niraparyb) EMA/820291/2017; EMEA/H/C/004249. [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/Zejula-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/Zejula-epar-summary-public_pl.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
21. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/07/501 - Lynparza [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000320.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000320.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
22. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/10/760: Zejula <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310760>; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-Zejula-niraparib\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-Zejula-niraparib_en.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
23. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Niraparib\\_D-331\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_BAnz.pdf) (ostatni dostęp: 27.02.2020)
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): <https://www.g-ba.de/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
26. Głuszak Joanna Karola, Wielgoszewska Katarzyna. Skuteczność chemioterapii w poprawie jakości życia u pacjentki z rakiem jajnika w stadium rozsiewu. Polska Medycyna Paliatywna 2006, tom 5, nr 3.
27. González-Santiago S., Ramón y Cajal T., Aguirre E., Alés-Martínez J.E., Andrés R., Balmaña J., Graña B., Herrero A., Llorc G., González-del-Alba A the SEOM Hereditary Cancer Working Group, SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019), Clinical and Translational Oncology volume 22, pages193–200(2020).
28. Grant DJ, Moorman PG, Akushevich L, Palmieri RT, Bentley RC, Schildkraut JM. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. Cancer Causes Control. 2010 Jul;21(7):991-8.
29. Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG): <http://gmmmg.nhs.uk/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
30. Haute Autorité de Santé (HAS), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb): [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16722\\_ZEJULA\\_PIC\\_%20Ins\\_Avis%20CT16722.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16722_ZEJULA_PIC_%20Ins_Avis%20CT16722.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
31. Haute Autorité de Santé (HAS): <https://www.has-sante.fr/portail/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
32. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, Mannel RS, Thigpen JT, Umpierre SA, Villella JA, Alvarez RD. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol. 2014 Jan;132(1):8-17
33. Herzog TJ, Ison G, Alvarez RD, Balasubramaniam S, Armstrong DK, Beaver JA, Ellis A, Tang S, Ford P, McKee A, Gershenson DM, Kim G, Monk BJ, Pazdur R, Coleman RL1. FDA ovarian cancer clinical trial endpoints workshop: A Society of Gynecologic Oncology White Paper. Gynecol Oncol. 2017 Oct;147(1):3-10.
34. Huang Yong-Wen, Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis. An updated meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Jan; 97(2): e9380.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): <https://www.iqwig.de/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb): [https://www.iqwig.de/download/G17-15\\_Niraparib\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G17-15_Niraparib_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V_V1-0.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
37. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: <https://gco.iarc.fr/today/home> (ostatni dostęp: 31.03.2020)

38. International Agency for Research on Cancer. Poland Fact Sheets: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
39. Jaszczyńska-Nowinka. Standardy leczenia raka jajnika w Polsce. OnkoRoche – Diagnostic Newsletter 2017, str. 9-14. [https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroche/OnkoRoche\\_Avastin.pdf](https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroche/OnkoRoche_Avastin.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
40. Jelovac D., Armstrong DK. Najnowsze osiągnięcia w rozpoznawaniu i leczeniu chorych na raka jajnika. CA Cancer J Clin 2011, 61: 183-203.
41. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak J, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Gdańsk 2013: Via Medica.
42. Kozak Joanna. Jakość życia chorych na raka jajnika. Psychoonkologia 2014, 2: 66–72.
43. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. [<http://onkologia.org.pl/raporty/>] (dostęp dnia: 31.03.2020)
44. Krajowy Rejestr Nowotworów. Didkowska J., Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Warszawa 2009.
45. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U, Czaderny K., Ciuba A., Olasek P., Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2018.
46. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/rak-jajnika/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
47. Kruczała MA., Greła-Wojewoda AG., Cedrych I. Inhibitory PARP w terapii raka jajnika. Ginekol Pol. 2016, 87, 131-134.
48. Kujawa Katarzyna Aleksandra, Lisowska Katarzyna Marta. Rak jajnika – od biologii do kliniki. Postepy Hig Med Dosw (online), 2015; 69: 1275-1290.
49. Leczenie raka jajnika – aktualne standardy. <https://www.zwrotnikraka.pl/leczenie-raka-jajnika-aktualne-standardy/> (ostatni dostęp: 31.03.2020).
50. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.
51. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5284-93.
52. Maćkowiak-Matejczyk B., Kiluk A., Algorytmy leczenia chorych na raka jajnika w Polsce wynikające z programów lekowych. OnkoRoche – Diagnostic Newsletter 2017, str. 6-13. [https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroche/OnkoRoche\\_Avastin.pdf](https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroche/OnkoRoche_Avastin.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
53. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, Cornelisse CJ, Devilee P, Emerich J, Jassem J, De Bock GH. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2005 Sep 1;104(5):1004-12.
54. Mayor Susan. Use of PARP inhibitors in ovarian cancer. Cancer World, 2017; 79: 33–39. Na podstawie: Zastosowanie inhibitorów PARP w leczeniu chorych na raka jajnika (Tłumaczyła lek. Aleksandra Ambicka) <https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/175457,zastosowanie-inhibitorow-parp-w-leczeniu-chorych-na-raka-jajnika> [dostęp: 31.03.2020].
55. Medycyna praktyczna - Blecharz P. Rak jajnika. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/99322,rak-jajnika> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
56. Miedzińska M., Bodnar L., Bobkiewicz P., Bidziński M. Primary peritoneal serous carcinoma – diagnosis, management and prognosis. Gin Onkol 2007, 5 (1), p. 15-21.
57. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. © Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia 2012. Wersja publikowana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <https://www.csioz.gov.pl/interoperacyjnosc/klasyfikacje/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
58. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Version 4.0. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
59. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparab): <http://www.ncpe.ie/drugs/niraparib-zejula/>; <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/06/Summary-Niraparib-14082019.pdf> (ostatni dostęp: 31.03.2020)

60. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE): <http://www.ncpe.ie/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
61. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2020 – March 11, 2020. <http://NCCN.org> (ostatni dostęp: 07.04.2020)
62. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta528> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
63. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
64. Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. Ginekol Pol. 2012, 83. 454-457.
65. Nowotwór otrzewnej. <http://zrakiem.pl/inforak/nawotwory/nawotwor-otrzewnej/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
66. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r
67. Olejek A., Trepka K., Rak jajnika - epidemiologia i patogeneza. OnkoRoche – Diagnostic Newsletter 2017, str. 21. [https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkorochce/OnkoRoche\\_Avastin.pdf](https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkorochce/OnkoRoche_Avastin.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
68. Oncology Working Party EMA 2018 (EMA/CHMP/755489/2018), 2017 (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
69. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”
70. Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer: Statistics. Statistics adapted from the American Cancer Society's publications, Cancer Facts & Figures 2019 and Cancer Facts & Figures 2018: Special Section – Ovarian Cancer, and the ACS website (January 2019): <https://www.cancer.net/cancer-types/ovarian-fallopian-tube-and-peritoneal-cancer/statistics> (ostatni dostęp: 31.03.2020).
71. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, Thornton A, Norquist BM, Casadei S, Nord AS, Agnew KJ, Pritchard CC, Scroggins S, Garcia RL, King MC, Swisher EM. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014 Feb 1;20(3):764-75.
72. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (ostatni dostęp: 27.02.2020)
73. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC): <https://www.pharmac.govt.nz/about/advice/ptac/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
74. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Zielona Księga: Rak jajnika - zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie, Kraków 2015 ([https://pto.med.pl/onkologia\\_w\\_polsce/zielona\\_ksiega\\_rak\\_jajnika\\_zapobieganie\\_rozpoznawanie\\_leczenie](https://pto.med.pl/onkologia_w_polsce/zielona_ksiega_rak_jajnika_zapobieganie_rozpoznawanie_leczenie)) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
75. Połocka-Molińska Maria, Jurczyk Mieczysława. Jakość życia kobiet z rozpoznaniem nieoperacyjnym nowotworem jajnika. Curr. Gynecol. Oncol. 2011, 9 (2), p. 82-94.
76. Prat J.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5.
78. Rekomendacja nr 18/2018 z dnia 9 lutego 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicieli patogennych mutacji w genach BRCA 1/2” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/141/REK/RP\\_18\\_2018\\_usuniecie%20jajnikow.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/141/REK/RP_18_2018_usuniecie%20jajnikow.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
79. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>  
(ostatni dostęp: 31.03.2020)

80. Scottish Medicines Consortium (SMC), Rekomendacja dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb): <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3650/niraparib-tosylate-monohydrate-Zejula-final-july-2018-amended-240718-for-website.pdf> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
81. Scottish Medicines Consortium (SMC): <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (ostatni dostęp: 31.03.2020)
82. Skałba P. Choroby jajników. Guzy jajnika W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
83. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2020
84. Stanisz M. Ocena funkcjonowania psychospołecznego i jakości życia kobiet obciążonych mutacjami genów BRCA1/BRCA2 po zabiegach profilaktycznych usunięcia przydatków (ocena rozprawy doktorskiej). Białystok 11.01.2019.



87. Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. PLoS One. 2014 May 1;9(5):e95285.
88. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU): <https://www.sbu.se/en/> (ostatni dostęp: 31.03.2020).
89. Szarszewska M. Rak jajnika – diagnostyka i metody leczenia. OnkoRoche – Diagnostic Newsletter 2017, str. 14-18. [https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroches/OnkoRoche\\_Avastin.pdf](https://www.dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroches/OnkoRoche_Avastin.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
90. Szubert M, Suzin J, Kowalczyk-Amico K. Rak jajowodu – analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa. Przegląd Menopauzalny 2010; 1: 44–47.
91. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, Ardern-Jones A, Norman A, Kaye SB, Gore ME. „BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. J Clin Oncol. 2008 Dec 1;26(34):5530-6.
92. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2019 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2019, poz. 44 [http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Wykaz\\_2019\\_Zal\\_Nr\\_2.pdf](http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Wykaz_2019_Zal_Nr_2.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
93. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
94. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Analiza weryfikacyjna Nr OT.4351.1/2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/002/AWA/002\\_AWA\\_OT.4351.1.2016\\_Lynparza\\_2016.03.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf) (ostatni dostęp: 31.03.2020)
95. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2010. [[http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia\\_WOJ.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia_WOJ.pdf)] (ostatni dostęp: 31.03.2020).

*Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego*



96. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2014. [<http://onkologia.org.pl/publikacje/>] (dostęp dnia: 31.03.2020).
97. Zhao F. Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. J. Clin. Oncol 2016, 34(13):1436–1437.



## 11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Typy nowotworów jajnika [64, 89] .....	9
Tabela 2. 5-letnie przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania choroby [89] .....	13
Tabela 3. Wskaźniki zapadalności na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski .....	15
Tabela 4. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2017 .....	16
.....	17
.....	18
.....	18
.....	19
.....	19
Tabela 10. Wskaźniki umieralności z powodu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski .....	20
Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika, jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej .....	23
Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) [16] .....	29
Tabela 13. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dla leku Zejula® (niraparyb) .....	34
.....	35
Tabela 15. Leki z grupy inhibitorów PARP zarejestrowane w Polsce (rak jajnika) [92] .....	37
Tabela 16. Programy lekowe dla kodów ICD-10: C56, C57, C48 [66] .....	38
Tabela 17. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Lynparza [15] .....	41
Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S) .....	50
Tabela 19. Opcje chemoterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [7] .....	52
Tabela 20. Leki stosowane w chemioterapii II linii, w zależności od odpowiedzi na pochodne platyny [7] .....	54
Tabela 21. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu, otrzewnej wg klasyfikacji FIGO z 2014 r. [7] .....	54
Tabela 22. Modyfikacja dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych [16] .....	55
Tabela 23. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: wg ICD-10 C56, C57, C48 [66] .....	57
Tabela 24. Ocena wyniku leczenia wg kryteriów RECIST 1.1 [7] .....	57
.....	59
Tabela 26. Informacje dotyczące finansowania technologii medycznych stosowanych w leczeniu raka jajnika w Polsce [66]; olaparyb, bewacyzumab w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego .....	65
Tabela 27. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [66] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: wg ICD-10 C56 (Nowotwór złośliwy jajnika), C57 (Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych), C48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) .....	65