

Analiza Problemu Decyzyjnego

Zejula[®] (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Glaxo Services Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 27 stycznia 2021 r.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C65, C57 i C48)	15
2.1.1 Definicje	15
2.1.2 Klasyfikacja	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.2.1 Czynniki wpływające na rozwój raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.....	21
2.3 Rozpoznanie	22
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	25
2.5 Obraz kliniczny.....	28
2.6 Epidemiologia	29
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	31
2.8 Leczenie raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.....	32
2.8.1 Ogólne metody leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej	33
2.8.2 Wytyczne kliniczne krajowe	36
2.8.2.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	36
2.8.2.2 Polskie Towarzystwo Ginekologiczne	38
2.8.2.3 Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej.....	39
2.8.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne	41
2.8.3.1 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	41
2.8.3.2 <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	44
2.8.3.3 <i>European Society for Medical Oncology i European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO)</i>	45
2.8.3.4 <i>Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)</i>	46
2.8.3.5 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	48

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.8.3.6	American Society of Clinical Oncology	49
2.8.3.7	National Cancer Institute	49
2.8.3.8	British Gynaecological Cancer Society	50
2.8.3.9	Sociedad Espanola de Oncologia Medica	51
2.8.3.10	Scottish Intercollegiate Network.....	52
2.8.3.11	Alberta Health Service	53
2.8.4	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	54
2.1	Obciążenie społeczne i ekonomiczne	58
2.1.1	Koszty bezpośrednie i pośrednie raka jajnika w Polsce	63
2.1	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	67
3	Wybór populacji docelowej.....	69
4	Liczebność populacji docelowej	71
5	Opis ocenianej interwencji – Zejula (niraparyb)	73
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	74
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	81
6	Rekomendacji agencji HTA	82
6.1	Rekomendacje AOTMiT	82
6.2	Rekomendacje zagraniczne	82
7	Dobór komparatorów.....	85
8	Dobór punktów końcowych	88
9	Zakres analiz.....	90
9.1	Analiza kliniczna.....	90
9.2	Analiza ekonomiczna	91
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	92
10	Załączniki.....	94
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej	94
10.2	Klasyfikacja raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według ICD-11.....	100
10.3	Szczegółowe dane dotyczące obciążenia społecznego i ekonomicznego	102
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.....	111
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	134
10.6	Wnioskowany program lekowy	140
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	143

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis Tabel	144
Piśmiennictwo	146

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASR	Współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku (z ang. <i>age-standardized rate</i>)
AUC	Pole pod krzywą (z ang. <i>area under curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DFS	Czas przeżycia bez choroby (z ang. <i>disease-free survival</i>)
dMMR	Niedobór naprawy niesparowanych zasad (z ang. <i>mismatch repair deficiency</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>duration of response</i>)
EFS	Czas przeżycia bez zdarzenia (z ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESGO	<i>European Society of Gynaecological Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (z fr. <i>Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRD	Niedobór rekombinacji homologicznej (z ang. <i>homologous repair deficiency</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy (z ang. <i>poly [ADP-ribose] polymerase</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PROs	Wyniki zorientowane na pacjenta (z ang. <i>patient-related outcomes</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RMI	Indeks ryzyka złośliwości guza jajnika (z ang. <i>risk of malignancy index</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STIC	Rak wewnątrz nabłonkowy jajowodu (z ang. <i>serous tubal intraepithelial carcinoma</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (z ang. <i>time to progression</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Zejula® (niraparyb), stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Problem zdrowotny

Raki: jajnika, jajowodu i pierwotny nowotwór otrzewnej to nowotwory złośliwe, które ze względu na podobną charakterystykę kliniczną, leczenie, a także dowody wskazujące na wspólną patogenezę traktowane są jako jedna jednostka chorobowa – rak jajnika.

Wczesne objawy raka jajnika (ale również jako jajowodu, czy pierwotnego raka otrzewnej) są w większości przypadków niespecyficzne i przypominają problemy natury gastrycznej w związku z czym znacząca większość (70%) raków rozpoznawana jest w stanie znacznego zaawansowania, gdy objawami mogą być m. in. obecność guza w przydatkach, obecność płynu w jamie brzusznej i/lub opłucnej oraz podwyższone stężenie markera CA125.

Według serwisu *Global Cancer Observatory* nowotwór złośliwy jajnika był w 2018 r. 8. najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie oraz 7. przyczyną zgonów kobiet z powodu nowotworów złośliwych. Według prognoz ekspertów *International Agency for Research on Cancer* przewidywany jest wzrost zapadalności na nowotwór złośliwy jajnika oraz wzrost liczby zgonów w najbliższych latach. Zapadalność na nowotwór złośliwy jajnika jest najwyższa u kobiet w grupie wiekowej 55-64 lata.

Ogółem nowotwór złośliwy jajnika cechuje się niekorzystnym rokowaniem. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że 5-letnie przeżycie pacjentek w Polsce wynosiło 42,6% w latach 2003-2005, a większość zgonów występuje między 50 a 79 rokiem życia (szczyt umieralności: grupa wiekowa 75-79 lat). Co istotne, umieralność z powodu nowotworów jajnika w Polsce jest ponad 15% wyższa w porównaniu do danych dla krajów europejskich. Długość życia chorych zależy m. in. od stopnia zaawansowania nowotworu, typu histopatologicznego, stopnia zróżnicowania komórek rakowych, radykalności przeprowadzonego leczenia operacyjnego oraz wrażliwości komórek na podane cytostatyki. W przypadku raka jajowodu we wczesnych stopniach zaawansowania wskaźniki przeżyć 5-letnich wynoszą przeciętnie 60-80%, a w stadium zaawansowanym 5 lat przeżywa jedynie ok. 20-30% pacjentek. Rokowanie w pierwotnym raku otrzewnej nie jest do końca poznane. Istotnym problemem pozostaje wysoki odsetek nawrotów u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, które zareagowały na chemioterapię wynosi prawie 80%.

Rak jajnika jest chorobą w dużym stopniu wpływającą na jakość życia pacjentki. Jest to spowodowane między innymi stosowanym leczeniem, na które składają się zabieg chirurgiczny oraz

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

intensywne kursy chemioterapii, w przypadku której często występują uciążliwe działania niepożądane stosowanych leków. Choroba ta wiąże się również z wieloma objawami obniżającymi jakość życia pacjentek. Zaliczamy do nich między innymi zespół zmęczenia związany z nowotworem, wodobrzusze, ból lub neuropatia obwodowa. Rak jajnika znacząco wpływa na poziom codziennej aktywności chorych. Chore zwracają uwagę na ograniczenia w życiu zawodowym, w rutynowych codziennych czynnościach oraz na trudności w koncentracji uwagi. Kobiety z rakiem jajnika skarżą się również na trudności w funkcjonowaniu seksualnym oraz zaburzonym postrzeganiem własnego ciała.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Podstawą leczenia raka jajnika jest leczenie operacyjne połączone z chemioterapią. Leczenie chirurgiczne ma na celu jak największą redukcję lub całkowite usunięcie makroskopowych zmian nowotworowych, a także określenie stopnia zaawansowania raka jajnika. Zabieg cytoredukcyjny może być zastosowany przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub w przypadku niektórych pacjentek po chemioterapii neoadjuwantowej (zabieg cytoredukcji odroczonej). Standardowym postępowaniem u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest chemioterapia adjuwantowa (pooperacyjna) oparta na związkach platyny oraz taksoidach. Oddzielną kategorię stanowią chore z rakiem w stopniu IV oraz w stopniu III z pozostawioną po operacji masą resztkową > 1 cm, które są w Polsce objęte programem lekowym. Po leczeniu chirurgicznym mogą otrzymać one chemioterapię skojarzoną z bewacyzumabem, który następnie stosowany jest w leczeniu podtrzymującym w monoterapii (w sumie do 18 podań). W 4. tygodniu po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii należy przeprowadzić ocenę

wyników leczenia, którą w badaniach obrazowych opiera się na kryteriach RECIST 1.1. Celem jest wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czyli odpowiedzi całkowitej (pełnej) (CR, z ang. *complete response* – całkowite zniknięcie zmian, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych < 10 mm w osi krótkiej i równoczesna normalizacja biochemiczna) lub częściowej (PR, z ang. *partial response* – zmniejszenie wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów o $\geq 30\%$). Pomimo jednak wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na I linię chemioterapii, znaczna część pacjentek (prawie 80%) doświadcza wznowy nowotworu. Stąd w przypadku wystąpienia odpowiedzi na chemioterapię najnowsze wytyczne zalecają zastosowanie leczenia podtrzymującego zamiast obserwacji chorej. Wśród możliwości leczenia podtrzymującego w wytycznych wymienia się bewacyzumab, niraparyb, olaparyb, bewacyzumab w skojarzeniu z olaparybem oraz obserwację chorej (brak leczenia podtrzymującego).

Terapię olaparybem skojarzonym z bewacyzumabem, a także samym olaparybem, należy odrzucić w doborze komparatorów ze względu na brak refundacji tej ścieżki terapeutycznej w warunkach polskich. Bewacyzumab jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego w ściśle określonej subpopulacji chorych z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej: u pacjentek z resztkami > 1 cm po suboptymalnym zabiegu cytoredukcji. Ze względu na inny czas decyzji o zastosowaniu bewacyzumabu w praktyce klinicznej nie byłby on w stosunku do niraparybu interwencją alternatywną i został przez to odrzucony jako komparator.

Ostatecznie jako jedyny komparator uwzględniono brak leczenia (obserwację chorej).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Dobór populacji docelowej

Docelową populację programu stanowią pełnoletnie pacjentki z histologicznie rozpoznany niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Uwzględnione w programie są nowotwory w wysokim stopniu zaawansowania, tj. w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO. Chore powinny charakteryzować się całkowitą lub częściową odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny. Wymagany jest również odpowiedni stan pacjentki: stopień 0-1 według klasyfikacji ECOG oraz właściwa czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek. Do programu nie mogą być włączane pacjentki w ciąży.

Opisane wyżej wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Zejula.

Oceniana interwencja

Niraparyb należy do grupy leków będących inhibitorami polimerazy poli-ADP-rybozy – inhibitorów PARP. Mechanizm działania tych związków polega na zapobieganiu naprawie jednoniciowego DNA podczas procesu replikacji, co prowadzi do uszkodzenia podwójnej nici DNA. Komórki raka nieposiadające mechanizmów pozwalających naprawić wywołane błędy replikacji obumierają. Naprawa wysokiej wierności uszkodzonej nici DNA jest przeprowadzana jedynie przez ścieżkę rekombinacji homologicznych, używającej siostrzanej chromatydy jako wzorca do naprawy materiału genetycznego. W ścieżce tej zaangażowane są między innymi białka BRCA1 i BRCA2, których mutacje często występują u pacjentek z rakiem jajnika. Wykazano jednak, że niraparyb może hamować wzrost nowotworów zarówno z mutacją genów *BRCA1/2*,

jak i z genem *BRCA* typu dzikiego z lub bez nie-doboru rekombinacji homologicznej (HRD, z ang. *homologous repair deficiency*).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia 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 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorosłe pacjentki z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w tym pacjentki po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej;

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

częściowa lub pełna odpowiedź wg kryteriów RECIST po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – niraparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu leczniczego;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsza opieka medyczna w ramach postępowania podtrzymującego +/- placebo (celem zaślepienia aktywnej terapii podtrzymującej);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Zejula w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Zejula w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych

wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Zejula jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Zejula w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków

lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Zejula. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Zejula® (niraparyb), stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C65, C57 i C48)

2.1.1 Definicje

Nowotwory jajnika obejmują heterogeniczną grupę chorób o zróżnicowanym pochodzeniu, tym samym obserwuje się tu nowotwory o różnym stopniu złośliwości, przebiegu klinicznym, rokowaniu i postępowaniu terapeutycznym (Torre 2018). Ponad 95% pierwotnych nowotworów złośliwych jajnika rozwija się z komórek nabłonkowych, pozostałe, o charakterze nienabłonkowym to guzy m.in. z komórek zarodkowych lub komórek podścieliska (PTGO 2017).

Surowiczy rak jajnika (SOC, ang. *serous ovarian cancer*) to najczęściej rozpoznawany inwazyjny nowotwór jajnika wywodzący się z komórek nabłonka powierzchniowego, 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 (Tavassoli 2003). Do rzadszych podtypów nabłonkowego raka jajnika tradycyjnie kwalifikuje się także m.in. **endometroidalny rak jajnika** (EOVC, z ang. *endometrioid ovarian carcinoma*), czy **rak jajnika z komórek jasnych** (CCC, z ang. *clear cell carcinoma*), które, w porównaniu do SOC, zwykle rozwijają się u kobiet w młodszym wieku (Liu 2020).

Pierwotny rak jajowodu (PFTC, ang. *primary fallopian tube carcinoma*) to rzadki nowotwór złośliwy o nieznanym patogenezie, który histologicznie i klinicznie przypomina raka jajnika (Stasenka 2019).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pierwotny rak otrzewnej (PPC, ang. *primary peritoneal carcinoma*) jest natomiast rzadkim złośliwym guzem nabłonkowym, która rozwija się z otrzewnej wyściełającej miednicę i jamę brzuszną. Jest to rak bardzo rzadko rozpoznawany. W postaci surowiczej histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika (*Miedzińska 2007*), opisano także rozwój pierwotnego raka otrzewnej z komórek o charakterze niesurowiczym m.in. z podtypu jasnokomórkowego (*Peiro 2020*).

Nowotwory nabłonkowe: jajnika, jajowodu i pierwotny nowotwór otrzewnej to ginekologiczne nowotwory złośliwe, które ze względu na podobną charakterystykę kliniczną, leczenie, a także dowody wskazujące na wspólną patogenezę traktowane są jako jedna jednostka chorobowa (*Chen 2020a*). Znalazło to również odzwierciedlenie w klasyfikacji stanu zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO, z fr. *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique*), gdzie nowotwory te są ujęte wspólnie (*Berek 2017*). Zgodnie z powyższym w/w podtypy raka będą w niniejszym raporcie opisywane łącznie, jeśli nie zaznaczono inaczej.

Używane w dalszej części dokumentu sformułowanie „odpowiedź całkowita” jest tożsame z pojęciem „odpowiedzi pełnej”, użytym w definicji wskazania zarejestrowanego opisanego w charakterystyce produktu leczniczego Zejula (*ChPL Zejula 2020*). Powyższe sformułowania będą w niniejszym dokumencie stosowane wymiennie.

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 powyższe rozpoznanie obejmuje kody: C56 (nowotwór złośliwy jajnika), C57.0 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, rak jajnika) i C48 (nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej). **W dalszej części analizy posługiwano się skrótowym określeniem „rak jajnika”, lub „OC”, w znaczeniu obejmującym zbiorczo wymienione rozpoznania.**

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2016*).

ICD-10	Rozpoznanie
C56	Nowotwór złośliwy jajnika
C57	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych
C57.0	Trąbka Fallopie (jajowód, trąbka macicy)
C57.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żeńskich narządów płciowych (nowotwór złośliwy żeńskich narządów płciowych, którego punktu wyjścia nie można określić w kategoriach C51–C57.7, C58, nowotwór złośliwy jajowodu i jajnika, nowotwór złośliwy macicy i jajnika)
C48	Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
C48.0	Przezierny zaotrzewnowy

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ICD-10	Rozpoznanie
C48.1	Określona część otrzewnej (krezka, krezka okrężnicy, sieć, otrzewna ścienna, otrzewna miednicy)
C48.2	Otrzewna, umiejscowienie nieokreślone
C48.8	Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

Kody rozpoznania raków jajnika, jajowodu i otrzewnej według opracowanej przez WHO w 2018 r. aktualizacji klasyfikacji ICD – ICD-11 umieszczono w załączniku (w rozdziale 10.2).

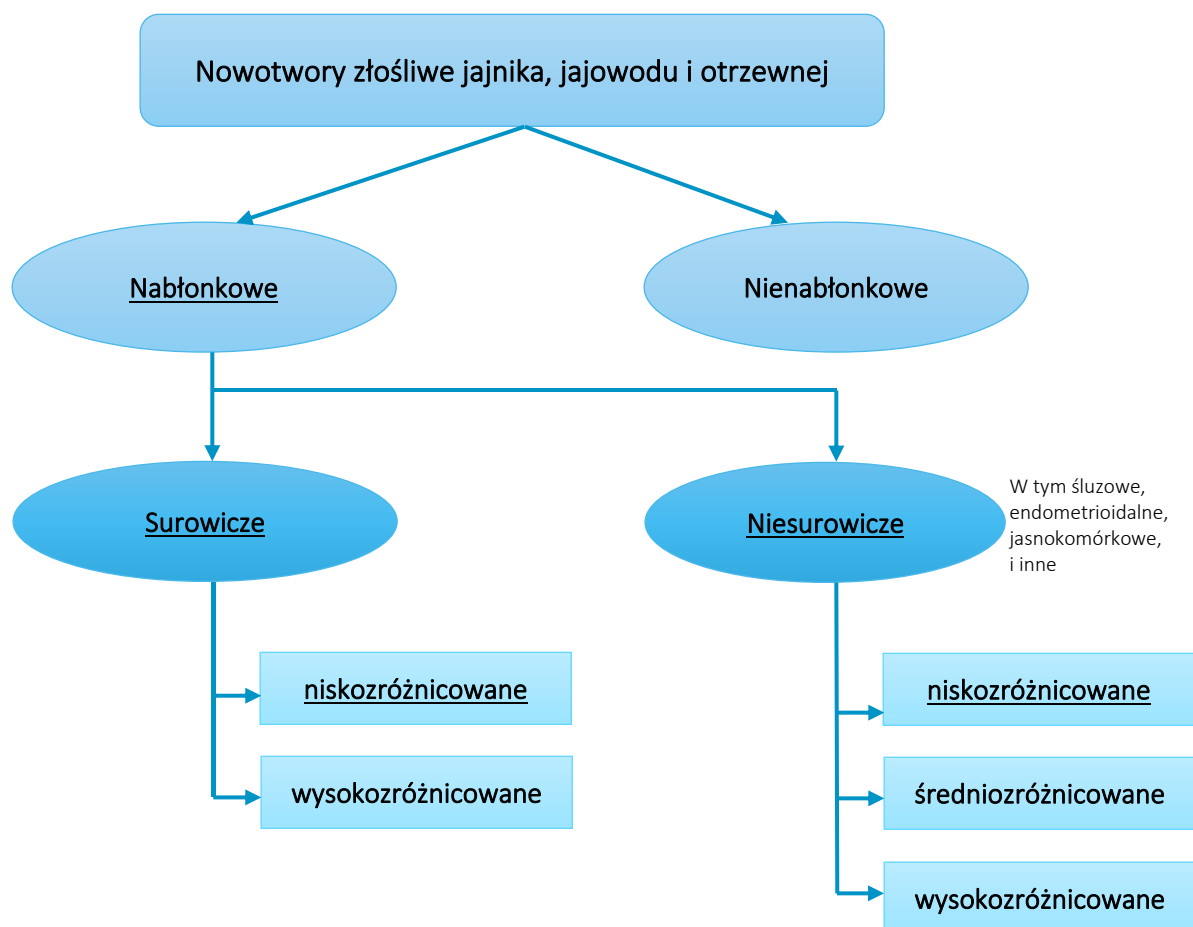
2.1.2 Klasyfikacja

Raki jajnika wykazują znaczną heterogeniczność na poziomie molekularnym, komórkowym i klinicznym (Berek 2017). W zalecanej przez FIGO klasyfikacji histopatologicznej według WHO wśród nowotworów nabłonkowych jajnika, jajowodu i otrzewnej wyróżnia się guzy: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy Brennera, raki niezróżnicowane, guzy nabłonkowe mieszane i raki otrzewnej lub raki surowicze o nieznanym punkcie wyjścia (w przypadku guzów surowicznych jajnika i jajowodu o wysokim stopniu złośliwości, dla których punktem wyjścia nie jest jajnik/jajowód). Guzy nabłonkowe jajnika i jajowodu objęte są dodatkowo klasyfikacją na podstawie stopnia złośliwości histologicznej. Raki niesurowicze dzieli się na wysoko-, umiarkowane i niskozróżnicowane lub niemożliwe do oceny. Nowotwory surowicze, najczęstsze zarówno w jajniku, jak i jajowodzie, dzieli się na niskozróżnicowane (o wysokim stopniu złośliwości; high grade), w tym te o klasycznej prezentacji i te z obecnymi cechami SET (utkanie lite, podobieństwo do raka endometrioidalnego i/lub do raka przejściowo komórkowego, z ang. *solid, endometrioid-like, and transitional*), charakteryzujące się wysoką częstością mutacji genu *TP53*, i wysokozróżnicowane, często powiązane ze zmianami o granicznej złośliwości i atypowymi, charakteryzujące się wysoką częstością mutacji genów *BRAF* i *KRAS* oraz genem *TP53* typu dzikiego. W przypadku większości raków surowicznych średniozróżnicowanych obecna jest mutacja *TP53* i przez to należy je zaliczać do nowotworów o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (FIGO 2018). Podział nowotworów złośliwych jajnika, jajowodu i otrzewnej podsumowano na schemacie poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rysunek 1 Podział nowotworów złośliwych jajnika, jajowodu i otrzewnej (FIGO 2018).



Podkreśleniem oznaczono rodzaje nowotworów odpowiednie dla populacji docelowej niniejszego raportu.

Obserwacje kliniczne oraz intensywne molekularne badania dotyczące mechanizmów powstawania guzów nowotworowych jajników, pozwoliły dodatkowo na wyodrębnienie dwóch głównych typów raka jajnika: typu I (25% zachorowań) i typu II (75% zachorowań) (Kurman 2008). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Podstawowe cechy raka jajnika typu I i II (Torre 2018, Vang 2009).

Cecha	Typ I	Typ II
Cechy makroskopowe	duże, jednostronne, torbielowate guzy	obustronne, zaawansowane przy rozpoznaniu
Wzrost	powolny	agresywny
Pochodzenie	pozajajnikowe zmiany łagodne zagnieżdżające się w tkance jajnika	rak strzępek jajowodu zagnieżdżający się w tkance jajnika i/lub otrzewnej
Zróżnicowanie	wysokie [^]	niskie
Wrażliwość na chemioterapię	często odporne	często wrażliwe

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Cecha	Typ I	Typ II
Rokowanie	lepsze	gorsze

[^] poza rakiem jasnokomórkowym.

Nowotwory **I typu** to guzy o wysokim stopniu zróżnicowania komórkowego, charakteryzujące się powolnym wzrostem i dobrym rokowaniem (rzadsze nawroty, ale 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 odpowiednio 85% i 50% (Nowak-Markwitz 2012, Szarszewska 2017).

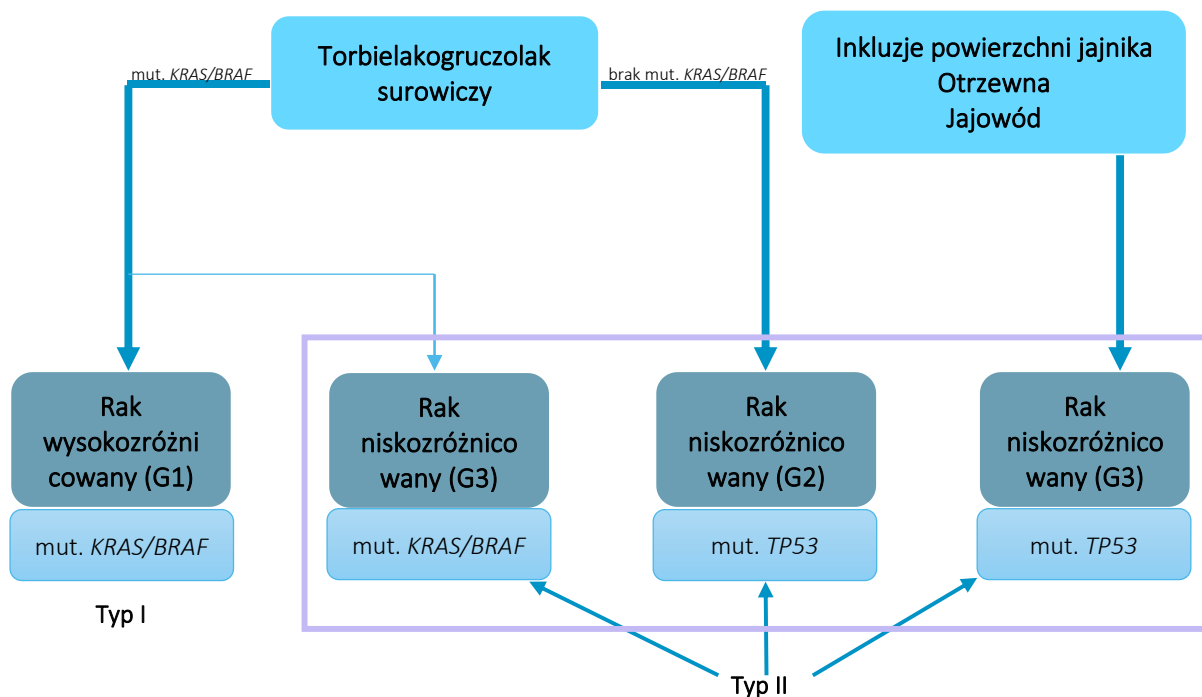
Do nowotworów jajnika **II typu** zaliczane są guzy o niskiej dojrzałości komórkowej, gwałtownym przebiegu klinicznym i złym rokowaniu (szybkie nawroty, duża wrażliwość na chemioterapię). Większość tych nowotworów wykrywana jest w późnym – III lub IV stadium choroby (Nowak-Markwitz 2012).

Oba typy nowotworów jajnika posiadają określony zestaw charakterystycznych mutacji, których obecność wiąże się częściowo z patogenezą nowotworu. Dla guzów typu I charakterystyczne są mutacje genów *BRAF/KRAS*, a dla guzów typu II mutacje genu *TP53* (Kurman 2008). Uproszczony schemat powstawania nowotworów jajnika charakteryzujących się obecnością określonych mutacji. pokazano na schemacie poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rysunek 2 Schemat powstawania nowotworów jajnika typu I i II z obecnością określonych mutacji (Kurman 2008).



Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu HG – niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, które we współczesnej klasyfikacji (łączącej charakterystykę kliniczną, histologiczną i molekularną) zaliczane są do raków jajnika typu II i cechują się (w porównaniu z typem I) agresywnym, niekorzystnym przebiegiem klinicznym (pomimo większej wrażliwości na chemioterapię).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Przyczyny rozwoju raka jajnika nie są dokładnie poznane, co ma związek między innymi ze znaczną heterogennością tej choroby (Berek 2017).

Guzy nabłonkowe jajnika typu I mogą powstawać z ognisk endometriozy lub z nowotworów granicznych (*borderline*). Rak jajowodu typu II rozwija się natomiast w jego dystalnym odcinku, najczęściej w niskozróżnicowaną postać surowiczą. Zgodnie z jajowodową teorią powstawania raka jajnika – rak wewnątrz nabłonkowy jajowodu STIC (ang. *serous tubal intraepithelial carcinoma*) uważany jest za prekursorową zmianę nisko zróżnicowanego raka otrzewnej, jajnika i jajowodu. Wydaje się, że najczęstszym scenariuszem jest implantacja komórek STIC na powierzchni jajnika, a rzadziej następuje zezłośliwienie wcześniej implantowanych prawidłowych komórek strzępek jajowodu lub zezłośliwienie wcześniej

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

implantowanych prawidłowych komórek jajowodu lub nabłonka pokrywającego jajnik. W rzadkich przypadkach może dochodzić do rozwoju guza typu II z nowotworu wysokozróżnicowanego (Kujawa 2015).

2.2.1 Czynniki wpływające na rozwój raka jajnika, jajowodu i otrzewnej

Spośród najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka jajnika wymienia się:

- mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* (mutacje germinalne obecne w 13-15% przypadków nowotworów złośliwych jajnika; a somatyczne w kolejnych 7% przypadków) - najczęstsze w niskozróżnicowanym surowicznym raku jajnika (Konstantinopoulos 2020);
- bezdzietność;
- wiek (ryzyko wzrasta z wiekiem);
- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania i późna menopauza;
- czynniki genetyczne inne niż mutacje genów *BRCA*;
- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha);
- występowanie endometriozy;
- ekspozycję na azbest (Chen 2020b).

Znaczącym czynnikiem ryzyka jest mutacja genów *BRCA1* i *BRCA2*. Mutacje te dzielimy na germinalne (dziedziczne) oraz somatyczne (nieprzekazywane potomstwu). Geny *BRCA1/2* kodują białka supresorowe o tożsamy nazwach uczestniczące w naprawie uszkodzeń dwuniciowego DNA. Podkreśla się ich rolę w ścieżce rekombinacji homologicznych (*homologous recombination*), w której jako wzorzec wykorzystywana jest siostrzana chromatyda, co umożliwia naprawę materiału genetycznego o wysokiej wierności (Chelariu-Raicu 2020). Białko *BRCA1* uczestniczy również w naprawie DNA przez system NHEJ (z ang. *non-homologous end joining pathway*), który może funkcjonować mimo braku wzorca w postaci drugiej nici DNA (Faraoni 2018). Wadą tego systemu jest jednak mniejsza precyzja, co prowadzi do błędów w odtwarzaniu uszkodzonego materiału genetycznego (Chelariu-Raicu 2020). Rola mutacji białek *BRCA1* i *BRCA2* w karcynogenezie nie ogranicza się jedynie do zaburzonej naprawy uszkodzeń DNA. Przykładowo, białko *BRCA1* uczestniczy w różnych procesach w komórce, zarówno w obrębie jądra komórkowego (m. in. transkrypcja, replikacja DNA, rola w regulacji cyklu komórkowego) jak i w cytoplazmie (regulacja centrosomów, proces apoptozy, mitofagia), a zaburzenia tych procesów mogą w różnych mechanizmach przyczyniać się do nowotworzenia (Takaoka 2018). Mutacje genów *BRCA1/2* odgrywają rolę w powstawaniu wielu nowotworów, jednak największe znaczenie przypisuje im się w przypadku rozwoju raków piersi i jajnika (Faraoni 2018).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Jako czynniki zmniejszające ryzyko wystąpienia raka jajnika uznaje się stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej, okluzję jajowodów, wycięcie macicy, karmienie piersią, obustronne wycięcie jajników i jajowodów oraz posiadanie potomstwa (*Chen 2020b*).

Podejrzewa się, że na rozwój raka jajowodu mają wpływ podobne czynniki, jak w przypadku raka jajnika, tj. genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne. Najlepiej udokumentowano związek rozwoju tego nowotworu z mutacjami germinalnymi *BRCA1/2*. Podejrzewa się, że czynnikami ryzyka są również niepłodność oraz przewlekłe stany zapalne narządów płciowych (*Cieminski 2013*).

Ze względu na podobieństwo histologiczne, rak otrzewnej jest często porównywany do raka jajnika. Za czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu uważa się wiek, otyłość, dietność, stosowanie terapii estrogenowej/homonalnej, mutacje genów m.in. *BRCA1/2*, a także wywiad rodzinne w kierunku raka jajnika, piersi lub jelita grubego oraz rak piersi w wywiadzie pacjenta. Z kolei karmienie piersią, stosowanie doustnej antykoncepcji oraz dieta bogata w warzywa zmniejsza ryzyko wystąpienia tego nowotworu (*Mieczyńska 2007*).

2.3 Rozpoznanie

Objawy raka jajnika są w większości przypadków niespecyficzne. U dużej części chorych przez ponad rok przed rozpoznaniem występują objawy dyspeptyczne. Jedynie 25-30% przypadków rozpoznawane jest na wczesnym stopniu zaawansowania. Znacząca większość (70%) raków rozpoznawana jest w stanie zaawansowanym, gdy objawami mogą być m. in. obecność guza w przydatkach, obecność płynu w jamie brzusznej i/lub opłucnej oraz podwyższone stężenie antygenu CA125 we krwi. U części pacjentek pomimo znacznego zaawansowania nowotworu jajnika mogą być jedynie nieznacznie powiększone lub prawidłowej wielkości (*PTGO 2017*).

Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej rekomenduje we wszystkich przypadkach guza jajnika obliczenie indeksu RMI (*risk of malignancy index*). Jest to iloczyn trzech cech, które opisano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Cechy uwzględnione w indeksie RMI (za: *PTGO 2017*).

Cecha	Opis cechy	Punktacja cechy
Wartość stężenia CA125	Stężenie w surowicy	Wartość wyrażona w U/ml
Indeks USG	1 punkt za każdą cechę guza jajnika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ torbiel wielokomorowa; ▪ elementy lite; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 jeśli 0 punktów ▪ 1 jeśli 1 punkt ▪ 2 jeśli 2-5 punktów

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Cecha	Opis cechy	Punktacja cechy
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecność wszczepów/przerzutów; <ul style="list-style-type: none"> ▪ płyn w miednicy; ▪ zmiany w obu jajnikach 	
Stan menopauzalny	Definicja menopauzy: brak miesiączki od co najmniej 1 roku lub pacjentka po histerektomii i w wieku powyżej 50 lat	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1, jeśli pacjentka jest przed menopauzą ▪ 3, jeśli pacjentka jest po menopauzie

Alternatywnie można zastosować także test ROMA lub IOTA ADNEX. W przypadku obliczenia indeksu RMI > 200 lub gdy wartość testu ROMA/IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka, rekomendowane jest skierowanie chorej do jednostki specjalistycznej doświadczonej w leczeniu raka jajnika.

Ostateczna diagnoza stawiana jest na podstawie badania patomorfologicznego materiału pozyskanego w trakcie zabiegu operacyjnego. W wyjątkowych przypadkach materiał do badania można pobrać drogą biopsji płynu z jamy otrzewnej/opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutu w wątrobie. Badanie w każdym przypadku powinno zawierać ocenę typu histologicznego raka oraz jego zróżnicowania histologicznego (cecha G, z ang. *grading*) (PTGO 2017).

Ponadto eksperci z Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej w przypadku rozpoznania u chorej raka jajnika zalecają przeprowadzenie u niej konsultacji genetycznej oraz wykonanie badań w celu oceny występowania mutacji genów *BRCA1/2*. Schemat diagnostyczny nie jest ostatecznie określony, zalecane jest oznaczenie mutacji z guza pierwotnego, a następnie weryfikacja z próbki krwi lub śliny.

Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) ocena występowania mutacji genów *BRCA1/2* powinna zostać zaproponowana wszystkim pacjentkom z rakiem jajnika, a pacjentkom z rakiem jasnokomórkowym, endometrioidalnym lub śluzowym należy zaoferować także badanie niedoboru mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR, z ang. *mismatch repair deficiency*). Sekwencjonowanie DNA w kierunku mutacji dziedzicznych (germinalnych) *BRCA1/2* powinno zostać wykonane w czasie pierwotnej diagnozy nowotworu. W przypadku wyniku negatywnego należy przebadać DNA pozyskane z komórek guza w kierunku obecności mutacji somatycznych. Kolejność tych badań podyktowana jest mniejszą czułością badań mutacji somatycznych oraz istotnego znaczenia obecności mutacji dziedzicznych dla członków rodziny pacjentki. Według zaleceń panelu ekspertów do sekwencjonowania DNA w poszukiwaniu mutacji germinalnych należy użyć wielogenowego panelu obejmującego co najmniej geny *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

i PALB2. Autorzy wytycznych nie wydali rekomendacji dotyczącej rutynowego oznaczania u pacjentek deficytu rekombinacji homologicznej przy użyciu obecnie dostępnych paneli (*Konstantinopoulos 2020*).

Diagnostyka raka jajowodu oraz raka otrzewnej nie różni się znacząco od tej dla raka jajnika. Rak jajowodu najczęściej rozpoznawany jest śródoperacyjnie lub po badaniu histopatologicznym, gdyż ze względu na trudności diagnostyczne i rzadkość występowania schorzenia rozpoznanie przedoperacyjne jest możliwe jedynie w 0-10% przypadków. W badaniu USG nie ma on charakterystycznego obrazu, często opisywany jest jako „guz lity w kształcie kiełbasy”. W badaniu przy użyciu metody dopplerowskiej przydatna może być ocena charakterystycznych cech nowotworu złośliwego: spadek wskaźnika oporu (RI) do wartości $\leq 0,4$, wskaźnika pulsacji (PI) do $\leq 0,5$ i wzrost maksymalnej wartości szybkości skurczowej (PSV) do >30 cm/s oraz wzmożone unaczynienie w badaniu metodą ultrasonografii trójwymiarowej z użyciem funkcji *power angio* (cechy te można również oceniać w przypadku raka jajnika). Inne badania obrazowe, w tym tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna, PET-CT (połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej z wielorzędowym tomografem komputerowym) mogą być użyteczne w ocenie operacyjności, stopnia zaawansowania i wykrywaniu nawrotów choroby. (*Cieminski 2013, Miedzinska 2007*).

Rozpoznanie raka jajnika obejmuje również ocenę stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*) nowotworu. Zalecana w tym celu jest klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) z 2014 r. Klasyfikacja ta została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO (*FIGO 2018*).

Stopień zaawansowania	Opis
Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnej
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 otrzewnej
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 otrzewnej
Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Stopień zaawansowania	Opis
IIA	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych	
IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologiczne lub histologiczne)
IIIA1(i)	Przerzuty w największym wymiarze ≤10 mm
IIIA1(ii)	Przerzuty w największym wymiarze >10 mm
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej 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 mięszu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)	
IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem
IVB	Śródmiażdżowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Według danych ze Zjednoczonego Królestwa nowotwór złośliwy jajnika cechuje się ogółem niekorzystnym rokowaniem, a 10 lat od diagnozy przeżywa zaledwie 35,3% pacjentek. Według danych *Cancer Research UK* pacjentki diagnozowane w wyższym stopniu zaawansowania nowotworu cechują się znacznie gorszym rokowaniem: 5 lat od diagnozy przeżywa ponad 90% pacjentek zdiagnozowanych w stopniu I, ok. 2/3 pacjentek z nowotworem w stopniu zaawansowania II, ok. 27% w stopniu III, a zaledwie 13,4% w IV stadium zaawansowania, wskazującym na obecność przerzutów odległych (*Cancer Research UK 2019*). Dane dotyczące rokowania chorych z nowotworem złośliwym jajnika, dotyczące pacjentek w Anglii z lat 2013-2017, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wskaźniki przeżyć 1-roczych i 5-letnich u pacjentek z rakiem jajnika w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (za: *Cancer Research UK 2019*).

Stadium	Liczba pacjentek	1-roczyne przeżycie	5-letnie przeżycie
Wszystkie	30 601*	71,7%	42,6%
I	8 890	98,0% (95% CI: 97,5; 98,6)	93,3% (95% CI: 91,6; 96,0)
II	1 724	89,9% (95% CI: 88,2; 91,7)	67,7% (95% CI: 63,4; 72,2)

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Stadium	Liczba pacjentek	1-roczone przeżycie	5-letnie przeżycie
III	9 539	73,2% (95% CI: 72,2; 74,1)	26,9% (95% CI: 25,3; 28,6)
IV	5 586	53,8% (95% CI: 52,4; 55,1)	13,4% (95% CI: 11,8; 15,2)
Niemożliwe do oceny	201	66,6% (95% CI: 59,0; 75,3)	-
Nieznane	4 661	52,8% (95% CI: 51,3; 54,4)	30,6% (95% CI: 28,6; 32,8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane amerykańskie również wskazują na niekorzystne rokowanie w przebiegu raka jajnika. Wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku zdiagnozowania tej jednostki chorobowej według danych *American Cancer Society* wynosi 48%. Prognoza w dużym stopniu zależy od stadium nowotworu w momencie diagnozy. Dużo lepszym rokowaniem cechuje się choroba rozpoznana w stadium lokalnym, gdy 5 lat przeżywa ponad 90% pacjentek, jednak na tym etapie stawiane jest jedynie 15% rozpoznań. Większość pacjentek (59%) jest diagnozowana już z obecnymi przerzutami odległymi i jedynie 29% takich chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania. Wskaźniki 5-letniego przeżycia są 2 razy wyższe u pacjentek w wieku < 65 lat (60%) niż u kobiet starszych (31%) (*ACS 2020*).

Według danych EURO CARE 5-letnie przeżycie chorych z rakiem jajnika w krajach europejskich wynosi średnio 40,83%. Z kolei, dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że 5-letnie przeżycie pacjentek w Polsce wynosiło 42,6% w latach 2003-2005, a większość zgonów występuje między 50 a 79 rokiem życia (szczyt umieralności: grupa wiekowa 75-79 lat). Umieralność z powodu nowotworów jajnika w Polsce jest ponad 15% wyższa w porównaniu do danych dla krajów europejskich (*KRN 2020*).

Obecność mutacji *BRCA1/2* wydaje się być istotnym korzystnym czynnikiem prognostycznym. Wyniki badań wskazują na dłuższe wskaźniki przeżyć pacjentek z rakiem jajnika obarczonych tymi mutacjami w porównaniu do pacjentek z genami typu dzikiego. Może to być spowodowane wpływem mutacji na wzrost guza oraz lepszą odpowiedzią na stosowaną chemioterapię (*Berek 2017*).

Istotnym czynnikiem, ale nie jedynym determinującym rokowanie u pacjentek z rakiem jajnika jest wrażliwość na chemioterapię opartą na związkach platyny. Na podstawie uzyskanych wyników leczenia oraz czasu do nawrotu wyróżniamy 4 kategorie choroby:

- platynoniewrażliwość – progresja podczas leczenia pierwszej linii (5,3% chorych);
- platynooporność – nawrót do 6 miesięcy od leczenia pierwszej linii (17,2% chorych);
- częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 miesięcy od leczenia pierwszej linii (22,7%);

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- platynowrażliwość – nawrót po 12 miesiącach od leczenia pierwszej linii (33,5% chorych) (*PTGO 2017*).

Wpływ na rokowanie w przebiegu raka jajnika ma również typ histopatologiczny nowotworu i stopień zróżnicowania komórek. Raki o niższym stopniu zróżnicowania G3 cechują się zdecydowanie gorszą prognozą w porównaniu do guzów u stopniu zróżnicowania G1: 5 letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 28,5% i 57,0% (*Heintz 2006*). Dużą rolę odgrywa typ guza: guzy typu II cechują się znacznie gorszym rokowaniem (wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi ok. 30%) niż guzy typu I, dla których 5- i 10-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 85% i 50% pomimo niskiej wrażliwości na chemioterapię (*Koshiyama 2014, Szarszewska 2017*).

Istotnym problemem pozostaje wysoki odsetek nawrotów u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, które zareagowały na chemioterapię, gdyż wynosi on prawie 80% (*FIGO 2018*). Odpowiedź na drugą linię chemioterapii uzyskuje się częściej u pacjentek z rakiem platynowrażliwym (*PTGO 2017*). Wyniki badań wskazują jednak na coraz krótsze okresy przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby po kolejnych liniach terapii (*Hanker 2012*).

Doszczędność zabiegu chirurgicznego także ma wpływ na rokowanie. Badania wskazują, że zwiększenie masy guza usuniętej podczas maksymalnej cytoredukcji o 10% wydłuża przeżycie całkowite o 10% (*Bristow 2002*).

W przypadku raka jajowodu we wczesnych stopniach zaawansowania wskaźniki przeżyć 5-letnich wynoszą przeciętnie 60-80%, a w stadium zaawansowanym 5 lat przeżywa jedynie ok. 20-30% pacjentek. Rokowanie w dużym stopniu zależy również od wieku chorej i doszczędności wycięcia nowotworu podczas pierwotnej operacji w zaawansowanym stadium (*Kalampokas 2013*).

Rokowanie w pierwotnym raku otrzewnej nie jest do końca poznane. Część badań wskazuje na przebieg choroby podobny do zaawansowanego raka jajnika, natomiast inni badacze opisują krótsze wskaźniki przeżycia pacjentek z rakiem otrzewnej. Nieliczne doniesienia wskazują na lepsze rokowanie surowiczego raka otrzewnej w porównaniu do raka jajnika. Przerzuty występują u kilku do 30% pacjentek, najczęściej jest to płyn w jamach opłucnowych z obecnymi komórkami nowotworowymi. Rzadko dochodzi do zajęcia odległych węzłów chłonnych lub narządów miękkich (*Miedzińska 2007*).

2.5 Obraz kliniczny

W przebiegu raka jajnika nie występują objawy charakterystyczne. U większości pacjentek stwierdza się objawy niespecyficzne związane z przewodem pokarmowym, które występują przez ponad rok przed postawieniem rozpoznania. Objawem choroby we wczesnym zaawansowaniu może być guz w jajniku (*KRN 2020*), ale także niedrożność jelit lub, rzadko, zakrzepica żylna (*Chen 2020a*).

W stadium zaawansowanym obserwuje się dodatkowo obecność płynu w jamie otrzewnej lub opłucnej. W raku bardzo zaawansowanym może wystąpić powiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha, objawy ucisku na sąsiednie narządy oraz krwawienie z pochwy. W przypadku nowotworów nienabłonkowych może wystąpić także nieregularne miesiączkowanie (*KRN 2020*). Niektóre pacjentki skarżą się także na zaburzenia oddawania moczu, wczesne uczucie sytości lub trudności w jedzeniu, a u części z nich obecna jest przejrzysta lub podbarwiona krwią wydzielina z pochwy. U niektórych pacjentek w przebiegu choroby występują zespoły paranowotworowe (*Chen 2020a*). W wysokich stadiach zaawansowania dochodzi do niedożywienia, a w efekcie do wyniszczenia organizmu chorej (kacheksji). Wpływa na to zarówno mechaniczne oddziaływanie guza na otoczenie, jak i efekty metaboliczne jego wzrostu (*Gadducci 2001*).

Wpływ na odczuwane przez pacjentkę problemy ma między innymi fakt występowania wznowy raka. Chore, u których wystąpił nawrót choroby, zgłaszają ogółem więcej objawów, a częstsze są u nich m. in. problemy z siłą mięśniową oraz kontrolą emocjonalną. Do objawów zgłaszanych często niezależnie od wystąpienia wznowy należą zmęczenie, ogólna kondycja oraz parestezje rąk i stóp. Duży wpływ na jakość życia ma poziom niepokoju odczuwany przez pacjentkę (*Ploos van Amstel 2014*). Część pacjentek po terapii wczesnego raka jajnika miała objawy sugerujące zespół stresu pourazowego, czego nie stwierdzano u chorych po leczeniu choroby zaawansowanej (*Mirabeau-Beale 2009*).

Obraz kliniczny raka jajowodu jest podobny do raka jajnika. Początkowe stadia przebiegają bezobjawowo, a w chorobie zaawansowanej najczęściej stwierdza się nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych (do 50% pacjentek), wodniste, obfite upławy, a objawom tym dodatkowo może towarzyszyć kolkowy ból podbrzusza, wtórny do rozdęcia jajowodu (45-65% chorych). Spośród innych objawów wymienia się obecność guza w miednicy mniejszej, wodobrzusze oraz objawy przerzutów charakterystyczne dla poszczególnych miejsc przerzutowania. Charakterystyczną dla raka jajowodu jest tzw. triada Latzki, występująca u ok. 15% chorych. Jest to zespół objawów: okresowa nadmierna surowicza wydzielina pochwowa o kolorze bursztynu, guz miednicy oraz ból o charakterze kolkowym zmniejszający się podczas wydzielania wodnistej treści z dróg rodnych. Objawy wynikają z wypełniania i opróżniania częściowo zablokowanego przez proces nowotworowy jajowodu (*Cieminski 2013*).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Profil objawów pierwotnego raka otrzewnej również jest podobny do raka jajnika. Najczęściej występuje ból w obrębie jamy brzusznej, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego oraz spadek masy ciała. Częściej niż w przypadku raka jajnika stwierdza się rozlane napięcie jamy brzusznej przy braku wyczuwalnego guza miedniczy mniejszej oraz istotne klinicznie (> 1000 ml) wodobrzusze (Miedzińska 2007).

2.6 Epidemiologia

Według serwisu *Global Cancer Observatory* nowotwór złośliwy jajnika był w 2018 r. 8. najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie (współczynnik zachorowalności standaryzowany względem wieku $ASR = 6,6/10^5$) oraz 7. przyczyną zgonów kobiet z powodu nowotworów złośliwych ($ASR = 3,9/10^5$). Najwyższą częstość zachorowań odnotowuje się w krajach wysokorozwiniętych (Momenimovahed 2019). Według prognoz ekspertów *International Agency for Research on Cancer* przewidywany jest wzrost zapadalności na nowotwór złośliwy jajnika z 295 414 przypadków w 2018 roku do 340 277 w 2025 roku oraz wzrost liczby zgonów w analogicznym okresie z 184 799 do 217 728. (GCO 2018). Zapadalność na nowotwór złośliwy jajnika jest najwyższa u kobiet w grupie wiekowej 55-64 lata (mediana: 63 lata) (Berek 2017). Standaryzowany wiekowo współczynnik zapadalności na raka jajowodu w Stanach Zjednoczonych w latach 2001-2014 wynosił $0,39/10^5$, a na raka otrzewnej $0,65/10^5$ (Liao 2018). Uważa się jednak, że ze względu na częste kwalifikowanie tych raków jako nowotwory jajnika współczynniki te są w rzeczywistości wyższe (Chen 2020a).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów 80% zachorowań na raka jajnika w Polsce występuje po 50 r. ż., a 50% w grupie wiekowej 50-69 lat. Najwyższą zachorowalność obserwuje się w grupie wiekowej 65-69 lat, a najwięcej zachorowań w grupie 55-59 lat (KRN 2020). Według niektórych doniesień średni wiek pacjentek z pierwotnym rakiem otrzewnej w momencie rozpoznania jest nieco wyższy niż w przypadku raka jajnika (średnio 60-66 lat) (Miedzińska 2007).

Na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów opublikowano raport z 2019 roku dotyczący nowotworów złośliwych w Polsce w 2017 roku (Didkowska 2019). W 2017 roku nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Zapadalność wyniosła wtedy $19/10^5$, co stanowiło 4,6% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet. Dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika (ICD-10 C.56), nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (w tym jajnika, ICD-10: C.57) i nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C.48) zebrano w tabeli poniżej. W 2017 roku zdiagnozowano odpowiednio

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

3775, 136 i 101 przypadków dla poszczególnych rozpoznań. Należy zaznaczyć, że rozpoznania te obejmują również nowotwory złośliwe inne niż te uwzględnione w niniejszym raporcie.

Tabela 6. Zachorowania na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2017 roku w Polsce (Didkowska 2019).

Rozpoznanie	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy, n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (standardized rate [ASW]), n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (standardized rate [ESP2013]), n/100 000 kobiet	Odsetek łącznej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet
C.56 – Nowotwór złośliwy jajnika	3775	19,0	10,9	18,8	4,6
C. 57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	136	0,7	0,3	0,7	0,2
C.48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	101	0,5	0,4	0,5	0,1

ASW – współczynnik standaryzowany względem wieku na populację światową, z ang. *world age-standardized*; ESP2013 - współczynnik standaryzowany względem wieku na populację europejską.

Nowotwór złośliwy jajnika był również czwartą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych. Standardyzowany współczynnik umieralności wyniósł 13/10⁵, co stanowiło 5,9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet (Didkowska 2019). Dane dotyczące zgonów z powodu chorych objętych rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zgony na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2017 roku w Polsce (Didkowska 2019).

Rozpoznanie	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy, n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (standardized rate [ASW]), n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (standardized rate [ESP2013]), n/100 000 kobiet	Odsetek łącznej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet
C.56 – Nowotwór złośliwy jajnika	2670	13,5	6,3	13,2	5,9
C. 57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	200	1,0	0,4	1,0	0,4
C.48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	114	0,6	0,3	0,6	0,3

ASW – współczynnik standaryzowany względem wieku na populację światową, z ang. *world age-standardized*; ESP2013 - współczynnik standaryzowany względem wieku na populację europejską.

Według publikacji Krajowego Rejestru Nowotworów prognozowany jest spadek zapadalności na raka jajnika w Polsce we wszystkich grupach wiekowych poza kobietami po 65 roku życia. Wśród kobiet młodych (20-44 lata) przewidywany jest spadek zapadalności o ok. 2% rocznie, a wśród kobiet w średnim wieku (45-64 lata) o ok. 1,2% rocznie. Ogółem prognoza ta wskazuje jednak na prawdopodobny wzrost wskaźnika zapadalności w całej populacji ze względu na wzrastającą częstość zachorowań u kobiet

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

starszych (o ok. 1% rocznie). Rozpoznanie raka jajnika u kobiet powyżej 65 roku życia mogą stanowić w 2025 r. blisko 60% rozpoznań we wszystkich grupach wiekowych. Podobny trend przewidywany jest w przypadku umieralności z powodu raka jajnika: przewiduje się wzrost umieralności w całej populacji ze względu na zwiększoną umieralność wśród kobiet po 65 roku życia, przy przewidywanych spadkach umieralności w pozostałych grupach wiekowych (*Didkowska 2009*).

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Rak jajnika jest chorobą w dużym stopniu wpływającą na jakość życia pacjentki. Jest to spowodowane między innymi stosowanym leczeniem, na które składają się zabieg chirurgiczny oraz intensywne kursy chemioterapii, które obciążone licznymi działaniami niepożądanymi. Ponadto pomimo wystąpienia odpowiedzi na leczenie znaczna część pacjentek doświadcza wznowy nowotworu. Choroba ta wiąże się również z wieloma objawami obniżającymi jakość życia pacjentek. Zaliczamy do nich między innymi zespół zmęczenia związany z nowotworem, wodobrzusze, ból lub neuropatię obwodową (*Chase 2011*).

Rak jajnika znacząco wpływa na poziom codziennej aktywności chorych. Wpływają na to zarówno ograniczenia fizyczne związane ze zdrowiem, jak również stan emocjonalny chorych (np. depresja, niepokój, agitacja lub smutek). Chore skarżą się na ograniczenia w życiu zawodowym, w rutynowych codziennych czynnościach oraz na trudności w koncentracji uwagi, przy czym pacjentki z wznową istotnie częściej opisują ograniczenie aktywności w znacząco wyższym stopniu. Fakt doświadczenia wznowy wpływa również na gorsze postrzeganie przyszłości (*Colombo 2017*). Istotnym problemem pozostają odczuwane przez pacjentki objawy depresji oraz niepokój, występujące u odpowiednio ok. 23% i 26% pacjentek podczas terapii raka jajnika oraz u odpowiednio 13% i 27% chorych po zakończonej terapii (*Watts 2015*).

Uciążliwe objawy są często zgłaszane u pacjentek po wznowie raka, częstsze są u nich m. in. problemy z siłą mięśniową oraz kontrolą emocjonalną. Duży wpływ na jakość życia ma poziom niepokoju odczuwany przez pacjentkę (*Ploos van Amstel 2014*). Chemioterapia stosowana po kolejnych wznowach i nawrotach choroby charakteryzuje się wysoką toksycznością. Typowe objawy niepożądane takiej terapii to nudności i wymioty, utrata apetytu, łysienie, wysypki i zmiany w jamie ustnej. Chemioterapia może doprowadzić również do uszkodzenia szpiku kostnego, a obniżone wskaźniki poszczególnych linii komórkowych przekładają się m. in. na zwiększone ryzyko infekcji, krwawienia przy niewielkich urazach oraz przewlekłe zmęczenie. Rzadkim, choć istotnym potencjalnym działaniem chemioterapii może być trwałe uszkodzenie szpiku kostnego, prowadzące w dłuższym okresie do nowotworzenia. Leki przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu raka jajnika mogą wywoływać także inne długoterminowe, lub nawet

trwałe działania niepożądane. Przykładowo cisplatyna może powodować uszkodzenie nerek, a cisplatyna i taksoidy mogą uszkadzać nerwy i prowadzić do neuropatii. Cisplatyna jest także ototoksyczna, co może prowadzić do utraty słuchu. Działaniem niepożądanym ifosfamid może być krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (ACS 2020a). Efekty wielu stosowanych kolejnych linii chemioterapii kumulują się, przy jednocześnie malejących potencjalnych korzyściach z dalszego leczenia (Chase 2011).

Kobiety z rakiem jajnika skarżą się również na trudności w funkcjonowaniu seksualnym oraz zaburzone postrzeganie własnego ciała. Dolegliwości obejmują m. in. bolesne współżycie, obniżenie libido, przedwczesną menopauzę, utratę płodności, skrócenie pochwy, obniżenie jej elastyczności oraz zaburzenia nawilżania. Przekłada się to na niski poziom satysfakcji w związku, obniżoną jakość życia oraz wyższą częstość występowania depresji (Fischer 2019). Znaczenie ma także wpływ raka jajnika na płodność. Część pacjentek nie może zająć w ciąży, a chore obarczone mutacją genów *BRCA1/2* mogą obawiać się przekazania mutacji potomstwu (Kozaka 2014).

Część badaczy opisuje wpływ raka jajnika na zaburzenia czynności poznawczych związane z chorobą i jej leczeniem. Niektóre badania dowodzą związanego z tym obniżenia jakości życia, choć wyniki w tym zakresie są niejednoznaczne (Correa 2012).

2.8 Leczenie raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Na potrzeby niniejszego dokumentu przeprowadzono przegląd dostępnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania z pacjentkami z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Przedmiotem raportu jest zaawansowana postać nowotworu, wobec powyższego informacje przedstawione w poniższych podrozdziałach odnoszą się przede wszystkim do tej grupy chorych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne praktyki klinicznej 14 towarzystw naukowych:

- krajowe wytyczne kliniczne:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;
 - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne;
 - Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej;
- zagraniczne wytyczne kliniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network*;
 - *European Society for Medical Oncology*;

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- *European Society for Medical Oncology i European Society of Gynecological Oncology;*
- *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique;*
- *National Institute for Health and Care Excellence;*
- *American Society of Clinical Oncology;*
- *National Cancer Institute;*
- *British Gynaecological Cancer Society;*
- *Sociedad Espanola de Oncologia Medica;*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network;*
- *Alberta Health Service.*

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2021 r.

2.8.1 Ogólne metody leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Podstawą leczenia raka jajnika jest terapia skojarzona, obejmująca leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię. Radioterapia ma znaczenie jedynie w leczeniu zmian ogniskowych: przerzutów do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz do układu kostnego (PTGO 2017).

Leczenie chirurgiczne

W przypadku pierwotnego leczenia operacyjnego głównym jego celem, poza potwierdzeniem rozpoznania oraz określeniem stopnia zaawansowania raka jajnika, jest całkowita, lub ewentualnie optymalna **cytoredukcja nowotworu**. Całkowitą cytoredukcją określa się usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych, a optymalną pozostawienie resztek o < 1 cm średnicy. Nieoptymalna cytoredukcja istotnie pogarsza rokowanie pacjentki (PTGO 2017).

Zakres zabiegu operacyjnego zależy głównie od zaawansowania klinicznego. Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje usunięcie macicy wraz z przydatkami i siecią oraz usunięcie narządów objętych chorobą nowotworową, w tym śledziony i otrzewnej pokrywającej przeponę lub miednicę. Dodatkowo leczenie chirurgiczne obejmuje usunięcie powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Należy przy tym unikać zabiegów okaleczających, jak całkowita resekcja jelita grubego, z uwagi na ograniczenia dotyczące późniejszego leczenia systemowego (PTGO 2017).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W przypadku części pacjentek, u których niemożliwe jest uzyskanie optymalnej cytoredukcji, przeprowadza się zabieg **cytoredukcji odroczonej** (*interval debulking surgery*) po 3-4 kursach chemioterapii neoadjuwantowej (która jest po operacji kontynuowana) (*PTGO 2017*).

Chemioterapia

Standardowym postępowaniem u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest chemioterapia adjuwantowa (pooperacyjna), składająca się z 6 cykli. Powszechnie stosuje się schematy zawierające **paklitaksel** oraz związki platyny (standardowo **karboplatynę**). Oddzielną kategorię stanowią chore z rakiem w stopniu IV oraz w stopniu III z pozostawioną po operacji masą resztkową > 1 cm, które są w Polsce objęte programem lekowym. Po leczeniu chirurgicznym mogą otrzymać one chemioterapię skojarzoną z **bewacyzumabem**, który następnie stosowany jest w leczeniu podtrzymującym w monoterapii (w sumie do 18 podań) (*PTGO 2017*).

Ocena wyników leczenia

W 4. tygodniu po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii należy przeprowadzić ocenę wyników leczenia. W tym celu wykonuje się:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie ginekologiczne *per vaginam* i *per rectum*;
- badanie ultrasonograficzne przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- oznaczenia stężeń antygenów nowotworowych;
- zdjęcie rentgenowskie lub tomografię komputerową klatki piersiowej;
- tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy (*PTGO 2017*).

Ocenę w badaniach obrazowych opiera się na kryteriach RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Wg tych kryteriów stan chorych kwalifikujemy jako:

- **odpowiedź całkowitą (pełną)** (CR, z ang. *complete response*) – całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych < 10 mm w osi krótkiej. Równoczesna normalizacja biochemiczna;
- **odpowiedź częściową** (PR, z ang. *partial response*) – zmniejszenie wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów o $\geq 30\%$;

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- **stabilizację choroby** (SD, z ang. *stable disease*) - zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <20%;
- **progresję choroby** (PD, z ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o minimum 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian (*PTGO 2017*).

Postępowanie po leczeniu pierwszej linii

Część pacjentek, jak opisano powyżej, kwalifikuje się do programu lekowego i po zakończonej terapii skojarzonej bewacyzumabem z chemioterapią otrzymują sam **bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym**. Pozostałe pacjentki w Polsce po zakończonym leczeniu pierwszej linii nie otrzymują dalszego leczenia podtrzymującego, lecz zalecana jest u nich **obserwacja** w kierunku nawrotu nowotworu. Badania kontrolne w postaci wywiadu oraz badania klinicznego przez pierwsze dwa lata wykonuje się co 3 miesiące, potem do 5 lat od zakończenia terapii co 6 miesięcy, a następnie co 12 miesięcy. Rutynowe oznaczenie CA-125 w okresie obserwacji należy omówić z pacjentką (*PTGO 2017*).

Należy zaznaczyć, że część najnowszych wytycznych zagranicznych, w tym m. in. wytyczne NCCN w przypadku osiągnięcia odpowiedzi klinicznej (pełnej lub częściowej) na chemioterapię pierwszej linii zaleca zastosowanie leczenia podtrzymującego, obejmującego inhibitory PARP (w tym **olaparyb**, **niraparyb**), w celu wydłużenia okresu bez progresji choroby (*NCCN 2021*). Szczegółowe informacje zawarto poniżej w rozdziałach dotyczących poszczególnych wytycznych.

Postępowanie w przypadku wystąpienia nawrotu choroby

Podstawową metodą leczenia nawrotów jest paliatywna **chemioterapia**. U określonych pacjentek można rozważyć zabieg resekcji (**wtórna cytoredukcja**), mogący istotnie wydłużyć czas do progresji (*PTGO 2017*).

Wybór schematu chemioterapii drugiej linii oparty jest o stwierdzoną wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny (opisy poszczególnych kategorii chorych w zależności od platynowrażliwości guza umieszczono w rozdziale 2.4). W przypadku nawrotów platynoopornych leczeniem z wyboru jest **monoterapia**, np. pegylowaną liposomalną doksorubicyną, topotekaniem, gemcytabiną lub paklitaksellem. Chore z rakiem platynowrażliwym można poddać reindukcji przy użyciu wielolekowych schematów z udziałem związków platyny (np. **karboplatyna/cisplatyna + paklitaksel**) (*PTGO 2017*).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W warunkach polskich pacjentki z podtypem niskozróżnicowanego 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) mogą zostać objęte programem lekowym i otrzymywać **olaparyb** w leczeniu podtrzymującym (*PTGO 2017*).

Należy zaznaczyć, że najnowsze wytyczne zagraniczne, w tym m. in. NCCN i NCI, w leczeniu II i kolejnych linii zalecają użycie także innych inhibitorów PARP (niraparybu, rukaparybu), a także w określonych przypadkach bewacyzumabu (*NCCN 2021, NCI 2021*). Szczegółowe informacje zawarto poniżej w rozdziałach dotyczących poszczególnych wytycznych.

W warunkach obecnie dostępnych terapii rak jajnika dla większości pacjentek jest chorobą przewlekłą. Schorzenie to staje się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów bezobjawowych. Celem leczenia raka jajnika staje się zwalczanie objawów, poprawa jakości życia, opóźnienie progresji nowotworu oraz wydłużenie czasu przeżycia, a odpowiedź na leczenie sama w sobie nie jest priorytetem. W wyniku stosowanych w leczeniu nawrotów kolejnych linii chemioterapii kumulują się działania niepożądane leków cytostatycznych, a jednocześnie maleją potencjalne korzyści z dalszego leczenia. Ostatecznie choroba może przestać reagować na podawane cytostatyki (*Chase 2011, PTGO 2017*).

2.8.2 Wytyczne kliniczne krajowe

Należy podkreślić, iż zalecenia zawarte w polskich wytycznych pochodzą z 2017 r. lub lat wcześniejszych, 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 najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej niraparyb posiadał rejestrację jedynie w USA.

2.8.2.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2013 r. przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*PTOK 2013*). Autorzy jako podstawę leczenia pierwszej linii zalecają terapię skojarzoną, obejmującą leczenie chirurgiczne i chemioterapię.

Chemioterapia

Wskazania do zastosowania chemioterapii zależą od stopnia zaawansowania nowotworu, jakości leczenia chirurgicznego oraz stopnia złośliwości histologicznej (cecha G). Pacjentki z zaawansowanym rakiem

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

jajnika (stopnie II-IV) w leczeniu pooperacyjnym powinny otrzymać terapię opartą na pochodnych **platyny (cisplatyna, karboplatyna)** i **taksoidach (paklitaksel)**. W przypadku chorych z pozostawionymi po redukcji zmianami o wielkości < 1 cm wskazane jest dołączenie do terapii systemowej leczenia dootrzewnowego. U pacjentek z rakiem w stadium II-IV z pozostawionymi po redukcji zmianami o wielkości > 1 cm należy do chemioterapii dołączyć **bewacyzumab**.

W uzasadnionych przypadkach (brak możliwości przeprowadzenia pierwotnej cytoredukcji w przypadku raka w stopniu III-IV) można u pacjentek zastosować chemioterapię neoadjuwantową. Do leczenia takiego kwalifikują się chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA125 do CEA wynoszącym 25:1.

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii.

U pacjentek w stadium II-IV z pozostawionymi po redukcji zmianami o wielkości > 1 cm, u których do chemioterapii I linii był dołączony **bewacyzumab**, należy a następnie w leczeniu podtrzymującym zastosować **bewacyzumab** w monoterapii, przy czym zastosowanie leczenia podtrzymującego nie jest zależne od odpowiedzi na chemioterapię.

U pacjentek, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną po chemioterapii, zaleca się **obserwację**.

Zalecane schematy chemioterapii stosowane w pierwszej linii leczenia raka jajnika zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8 Schematy chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (PTOK 2013).

FIGO	Schemat chemioterapii
I	Obserwacja*
I	<p>A/B G1</p> <hr/> <p>A/B G2 i G3 C</p> <p>paklitaksel 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni lub karboplatyna AUC 5–7 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1.</p> <hr/> <p>paklitaksel 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5–7,5 i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni</p> <p>lub</p> <p>II-IV</p> <p>paklitaksel 135 mg/m² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m² i.p. w dniu 8.[^]</p> <p>lub</p>

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

FIGO	Schemat chemioterapii
	<p>paklitaksel 80 mg/m² 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</p> <p>lub</p> <p>docetaksel 60–75 mg/m² i.v. (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna i.v. AUC 5–6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni</p>
III–IV z wielkością resztek > 1 cm	<p>paklitaksel 175 mg/m² 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 mc. co 21 dni od 2. chemioterapii (18 podań)</p>

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; i.v. – dożylnie; i.p. – dootrzewnowo;

* możliwa jedynie w przypadku prawidłowo przeprowadzonej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania;

^ wskazane jedynie w przypadku wielkości pozostawionych resztek > 1 cm, typ jasnokomórkowy jest uznawany za G3.

2.8.2.2 Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono rekomendacje dotyczące postępowania z chorymi z rakiem jajnika opracowane przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w 2016 r. (*PTG 2016*). Autorz podkreślają, że podstawowym postępowaniem powinno być dążenie do wykonania optymalnego zabiegu cytoredukcji.

Chemioterapia

W zaawansowanym raku jajnika, zwłaszcza w III stopniu zaawansowania, przed zabiegiem operacyjnym stosuje się chemioterapię neoadjuwantową. U odpowiednich chorych można zastosować leczenie antyangiogenne zgodnie z obowiązującym programem lekowym. Chemioterapia neoadjuwantową jest zwykle prowadzona przez 3 cykle, po czym należy powtórzyć ocenę nowotworu. W przypadku palpnowrażliwego guza typu II zwykle możliwa jest wtedy optymalna cytoredukcja. W innych przypadkach należy przeprowadzić kolejne 3 cykle chemioterapii.

Do chemioterapii adjuwantowej nie należy kwalifikować chorych z rakiem w IA i IB (G1 i G2) stopniu zaawansowania. Po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym zaleca się 6 cykli chemioterapii, bez leczenia biologicznego. W przypadku suboptymalnej cytoredukcji należy zakwalifikować chorą do chemioterapii skojarzonej z leczeniem antyangiogennym.

Chore zdyskwalifikowane z leczenia operacyjnego otrzymują jedynie chemioterapię oraz leczenie antyangiogenne.

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii. U pacjentek po chemioterapii zaleca się **obserwację**.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.8.2.3 Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2017 r. przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (*PTGO 2017*). Autorzy jako podstawę leczenia pierwszej linii wskazują terapię skojarzoną, obejmującą leczenie chirurgiczne i chemioterapię.

Chemioterapia

Wskazania do chemioterapii adjuwantowej obejmują większość pacjentek. Odstąpienie od niej możliwe jest w przypadku chorych z rakiem w stopniu IA lub IB według FIGO o stopniu złośliwości histologicznej G1 lub G2, pod warunkiem pełnej chirurgicznej oceny stopnia zaawansowania. Podstawą chemioterapii pooperacyjnej u pozostałych pacjentek z rakiem w stopniu I są pochodne **platyny (karboplatyna/cisplatyna)** stosowane w skojarzeniu z **taksoidem (paklitaksel)**. W przypadku raka w stopniu II-IV, gdy po cyto-redukcji pozostały zmiany o średnicy < 1 cm, leczeniem pierwszego wyboru jest skojarzenie leczenia systemowego z terapią dootrzewnową. Z kolei u chorych z rakiem w stopniu II-IV i pozostałymi po cyto-redukcji zmianami większymi niż 1 cm oraz u pacjentek nieoperowanych zalecana jest terapia **bewacyzumabem** w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (**paklitaksel + karboplatyna**).

W określonych przypadkach, gdy przeprowadzenie optymalnej lub całkowitej redukcji u pacjentek z rakiem w stopniu III lub IV według FIGO jest niemożliwe, można zastosować chemioterapię neoadjuwantową (**paklitaksel, karboplatyna + ew. bewacyzumab** w przypadku kwalifikacji do programu lekowego). Do leczenia takiego kwalifikują się chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA125 do CEA wynoszącym 25:1.

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii.

U pacjentek w stadium II-IV z pozostawionymi po redukcji zmianami o wielkości > 1 cm, u których do chemioterapii I linii był dołączony **bewacyzumab**, należy w leczeniu podtrzymującym zastosować **bewacyzumab** w monoterapii. Zastosowanie leczenia podtrzymującego bewacyzumabem nie jest uzależnione od uzyskanej odpowiedzi na chemioterapię.

U pacjentek, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną po chemioterapii, zaleca się **obserwację**.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zalecane schematy chemioterapii stosowane w pierwszej linii leczenia raka jajnika zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 9 Schematy chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (PTGO 2017).

FIGO	Schemat chemioterapii
A/B G1	Obserwacja*
I	<p>A/B G2 i G3 C</p> <p>paklitaksel 175 mg/m² 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</p>
II–IV, leczenie standardowe	<p>paklitaksel 175 mg/m² 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</p>
II–IV, leczenie alternatywne	<p>paklitaksel 135 mg/m² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m² i.v. w dniu 2.</p> <p>lub</p> <p>paklitaksel 80 mg/m² 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</p> <p>lub</p> <p>paklitaksel 60 mg/m² i.v. (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 i.v. (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań</p> <p>lub</p> <p>docetaksel 60–75 mg/m² 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</p>
	<p>II–IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm</p> <p>paklitaksel 135 mg/m² i.v. (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75–100 mg/m² i.p. w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m² i.p. w dniu 8. co 21 dni – 6 podań</p>
	<p>III z wielkością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane</p> <p>paklitaksel 175 mg/m² 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)[^]</p>

FIGO — *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; i.v. – dożylnie; i.p. – dootrzewnowo;

* 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.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

Olaparyb jest rekomendowany 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).

U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, szczególnie u nosicielek mutacji *BRCA1/2*, w leczeniu podtrzymującym zalecane jest również zastosowanie **niraparybu** (choć w momencie publikacji wytycznych posiadał on rejestrację jedynie w USA).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.8.3 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.8.3.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. opisujące rekomendowane postępowanie u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. Opisywane rekomendacje należą do kategorii 2A (klasyfikację siły zaleceń umieszczono w Załączniku w rozdziale 10.1) poza zaznaczonymi wyjątkami (*NCCN 2021*).

W przypadku nowo zdiagnozowanego raka podkreślana jest rola pierwotnego zabiegu operacyjnego wraz z następczą chemioterapią. U pacjentek niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub w przypadku niskiego prawdopodobieństwa przeprowadzenia skutecznego zabiegu cytoredukcji zalecana jest chemioterapia neoadjuwantową.

Chemioterapia

Schematy chemioterapii zalecane w pierwotnym leczeniu systemowym niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego o stopniu zróżnicowania G2/3 oraz raka jasnokomórkowego i mięsakoraka zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Schematy chemioterapii zalecane w pierwotnym leczeniu systemowym niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego o stopniu zróżnicowania G2/3 oraz raka jasnokomórkowego[^] i mięsakoraka[^] (*NCCN 2021*).

Schemat	Dawkowanie
Schematy preferowane	
Paklitaksel q1w/karboplatyna	3-6 21-dniowych cykli Dzień 1: <u>paklitaksel</u> 135 mg/m ² i.v., następnie <u>karboplatyna</u> AUC 5-6 i.v.
Paklitaksel/karboplatyna/bewacyzumab + bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym	5-6 21-dniowych cykli Dzień 1: <u>paklitaksel</u> 135 mg/m ² i.v., następnie <u>karboplatyna</u> AUC 5-6 i.v. i <u>bewacyzumab</u> 7,5 mg/kg i.v. Leczenie podtrzymujące: do 12 cykli Dzień 1: <u>bewacyzumab</u> 7,5 mg/kg i.v. lub 6 21-dniowych cykli Dzień 1: <u>paklitaksel</u> 175 mg/m ² i.v., następnie <u>karboplatyna</u> AUC 6 i.v. i <u>bewacyzumab</u> (od 2 cyklu) 15 mg/kg i.v. Leczenie podtrzymujące: do 22 cykli Dzień 1: <u>bewacyzumab</u> 15 mg/kg i.v.
Inne rekomendowane schematy	
Paklitaksel q1w/karboplatyna q1w	6 21-dniowych cykli

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Schemat	Dawkowanie
	Dzień 1, 3 i 8: <u>paklitaksel</u> 60 mg/m ² i.v., następnie <u>karboplatyna</u> AUC 2 i.v.
Docetaksel/karboplatyna	3-6 21-dniowych cykli Dzień 1: <u>docetaksel</u> 60-75 mg/m ² , następnie <u>karboplatyna</u> AUC 5-6 i.v.
Karboplatyna/doksorubicyna liposomalna	3-6 28-dniowych cykli: <u>Karboplatyna</u> AUC 5 i.v. + <u>pegylowana doksorubicyna liposomalna</u> 30 mg/m ² i.v.
Paklitaksel q1w/karboplatyna q3w	6 21-dniowych cykli Dzień 1: <i>dose-dense</i> <u>paklitaksel</u> 80 mg/m ² , następnie <u>karboplatyna</u> AUC 5-6 i.v. Dzień 8 i 15: <i>dose-dense</i> <u>paklitaksel</u> 80 mg/m ²
Schematy przydatne w niektórych okolicznościach	
IP/IV paklitaksel/cisplatyna (po optymalnej cytoredukcji raka w stopniu II-III)	6 21-dniowych cykli Dzień 1: <u>paklitaksel</u> 135 mg/m ² w ciągłej infuzji Dzień 2: <u>cisplatyna</u> 75-100 mg/m ² i.p. po <u>paklitakselu</u> i.v. Dzień 8: <u>paklitaksel</u> 60 mg/m ² i.p.
Karboplatyna (pacjentki w wieku > 70 lat i/lub z chorobami współistniejącymi)	<u>Karboplatyna</u> AUC 5 i.v. podawana co 21 dni

i.v. – dożylnie; i.p. – dootrzewnowo;

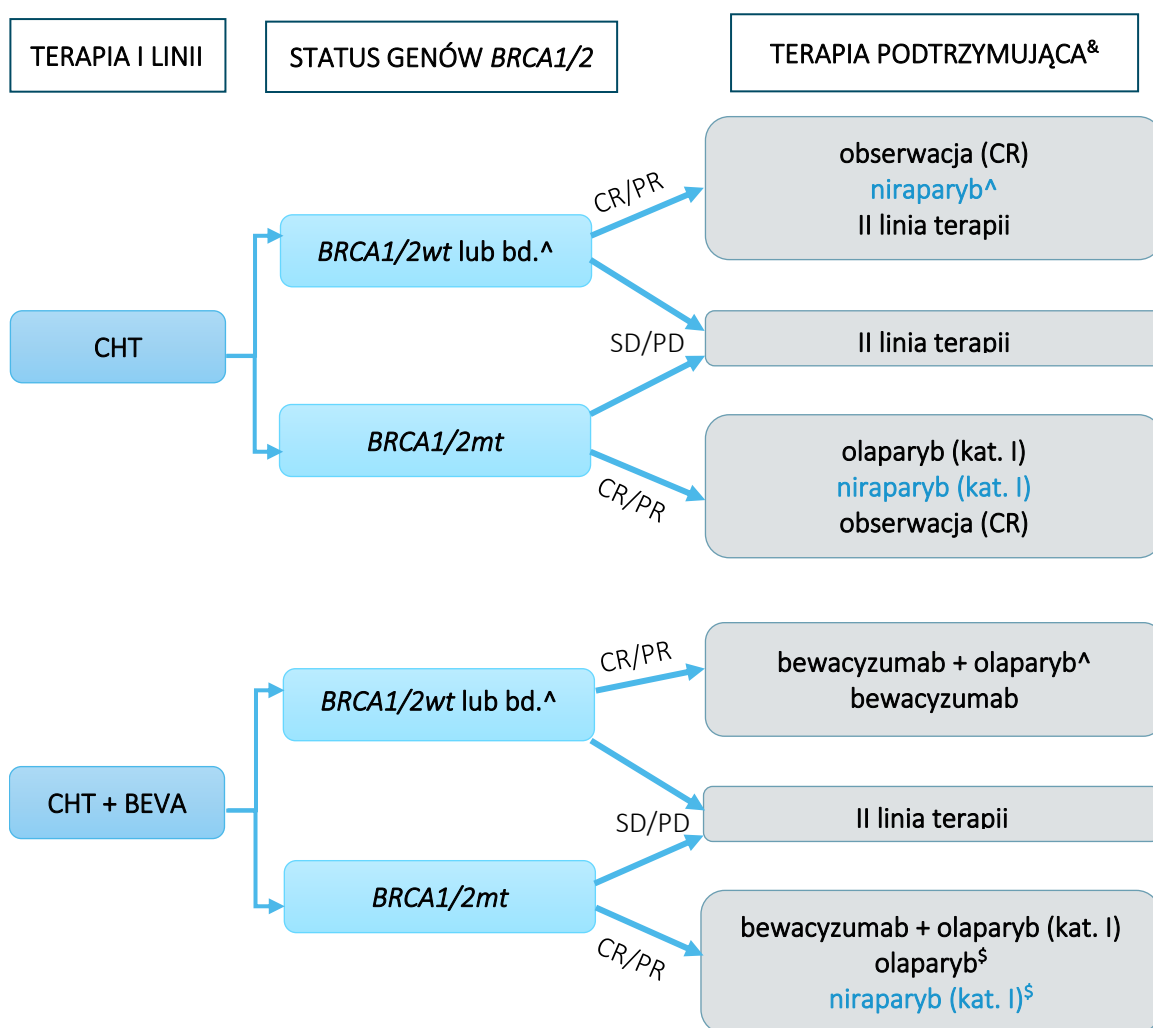
^ istnieją jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące leczenia systemowego pierwszej linii raka jasnokomórkowego oraz mięsaka.

Autorzy wytycznych opisali także zalecane schematy **terapii podtrzymującej** po pierwszej linii chemioterapii w zależności od wcześniejszego stosowania bewacyzumabu, obecności mutacji *BRCA1/2* oraz odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię. Schemat postępowania przedstawiono na wykresie poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rysunek 3 Zalecane schematy leczenia podtrzymującego po I linii terapii raka jajnika (NCCN 2021).



bd. – brak danych, BEVA – bewacyzumab, *BRCA1/2wt* – geny *BRCA1/2* typu dzikiego, *BRCA1/2mt* – obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej *BRCA1/2*, CHT – chemioterapia, CR – całkowita remisja kliniczna (brak definitywnych dowodów na obecność nowotworu), PD – progresja choroby, PR – częściowa remisja kliniczna, SD – choroba stabilna;

[&] dane dotyczące terapii podtrzymującej z użyciem inhibitora PARP stosowanej u pacjentek z rakiem w II stopniu zaawansowania są ograniczone;

[^] w przypadku braku mutacji *BRCA1/2*, w celu oszacowania korzyści wynikającej z zastosowania inhibitora PARP, można posłkować się statusem HRD (niedobór rekombinacji homologicznych, z ang. *homologous recombination deficiency*) (kat. 2B);

[§] istnieją jedynie ograniczone dane dowodzące skuteczności terapii podtrzymującej inhibitorem PARP stosowanym w monoterapii u pacjentek z obecną mutacją *BRCA1/2* po pierwszej linii leczenia zawierającej bewacyzumab. Można rozważyć zastosowanie takiej terapii ze względu na korzystne efekty leczenia w innych podgrupach chorych.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

Poza terapią pierwszej linii inhibitory PARP (**niraparyb**, **olaparyb** oraz **rukaparyb**) są wymieniane także jako opcja leczenia podtrzymującego u chorych z częściową lub całkowitą odpowiedzią na chemioterapię II lub kolejnej linii opartą na związkach platyny z rakiem platynowrażliwym i platynoopornym. Stosowanie tych leków jest preferowane u chorych z obecną mutacją *BRCA*. Istnieją jedynie ograniczone dane

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

dotyczące stosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem PARP lub po leczeniu nawrotu choroby z użyciem bewacyzumabu.

2.8.3.2 *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2013 r. przez ekspertów z *European Society for Medical Oncology (ESMO 2013)*. Zostały one zaaprobowane przez *Japanese Society of Medical Oncology*. W 2020 r. opublikowano również aktualizację wytycznych (*ESMO 2020*).

Według autorów wytycznych istotnym elementem terapii zaawansowanego raka jajnika jest całkowita cytoredukcja wszystkich makroskopowo widocznych zyman. Niejednoznaczna pozostaje kwestia czasu przeprowadzenia zabiegu w stosunku do chemioterapii. Badania wykazały, że u pacjentek z zaawansowaną obszerną (*bulky*) chorobą w stadium IIIc lub IV 3 cykle chemioterapii neoadjuwanej było niegorsze od pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego, po którym następowała chemioterapia [I, A].

Chemioterapia

Ze względu na duże ryzyko nawrotu chemioterapia pooperacyjna rekomendowana jest u wszystkich pacjentek z rakiem o stopniu zaawansowania II-IV wg FIGO. Standardem chemioterapii pozostaje **paklitaksel** (w dawce 175 mg/m²) w skojarzeniu z **karboplatyną** (w dawce AUC 6-5) podawane dożylnie co 3 tygodnie [I, A]. Kombinacja **paklitakselu** z **cisplatyną** jest tak samo skuteczna, jednak cechuje się większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Standardowa liczba cykli chemioterapii wynosi 6.

Jeśli chora nie toleruje paklitakselu, można rozważyć alternatywne leczenie **karboplatyną** z **docetakselem** lub **karboplatyną** z **pegylowaną doksorubicyną liposomalną** [II, A].

W niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie schematów *dose-dense* [I, B], a chemioterapia dootrzewnowa powinna być stosowana jedynie w kontekście badań klinicznych [I,B].

U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika i niekorzystnymi czynnikami ryzyka w postaci nowotworu stopnia IV lub suboptymalnego zabiegu cytoredukcji zaleca się dodanie **bewacyzumabu** do stosowanej chemioterapii [I, B].

Leczenie podtrzymujące

U pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika i niekorzystnymi czynnikami ryzyka w postaci nowotworu stopnia IV lub suboptymalnego zabiegu cytoredukcji, u których zastosowano chemioterapię

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

w skojarzeniu z **bewacyzumabem** zaleca się kontynuowanie podawania bewacyzumabu przez rok. Leczenie to nie jest uzależnione od stwierdzenia odpowiedzi klinicznej na chemioterapię.

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym niskozróżnicowanym platynowrażliwym rakiem jajnika po odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu genów *BRCA*, zalecana jest terapia podtrzymująca inhibitorem PARP (**olaparybem**, **niraparybem** lub **rukaparybem**) [I, A].

2.8.3.3 *European Society for Medical Oncology i European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO)*

Odnaleziono rekomendacje opracowane w 2018 r. wspólnie przez panel ekspertów z *European Society for Medical Oncology i European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO 2019)*. Autorzy dokumentu zwracają uwagę na szczególne znaczenie zabiegu cytoredukcji.

Chemioterapia

Według autorów rekomendacji standardem chemioterapii pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika pozostaje podawanie **karboplatyny** i **paklitakselu** co 3 tygodnie (LoE: I, SoR: A, konsensus: 100%). Terapia cotygodniowa **karboplatyną** (AUC 2) i **paklitaksem** (60 mg/m²) może być rozważona ze względu na osiąganą wyższą jakość życia i niższą toksyczność (LoE: I, SoR: B, konsensus: 95%), lecz nie poprawia ona przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji (LoE: I, SoR: A, konsensus: 100%) ani nie powinna być traktowana jako alternatywa dla stosowania bewacyzumabu (LoE: V, SoR: A, konsensus: 100%).

Eksperti wskazują, że w przypadku pacjentek z rakiem w III-IV stopniu zaawansowania należy rozważyć dodanie **bewacyzumabu** (w dawce 15 mg/kg lub 7,5mg/kg podawanej co 3 tygodnie) do standardowej terapii opartej na **karboplatynie** i **paklitakselu** (LoE: I, SoR: A, konsensus: 97,5%). Słabsze dowody wskazują na możliwość zastosowania **bewacyzumabu** także w leczeniu neoadjuwantowym (LoE: II, SoR: B, konsensus: 97,5%).

Autorzy rekomendacji wskazują też, że ani chemioterapia dootrzewnowa (LoE: I, SoR: A, konsensus: 95%), ani dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC, z ang. *hyperthermic*

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

intraperitoneal chemotherapy) (LoE: II, SoR: A, konsensus: 95%) nie są obecnie zalecane jako standardowe postępowanie w zaawansowanym raku jajnika.

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w **leczeniu podtrzymującym** po chemioterapii I linii.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

Ze względu na wykazaną korzyść w zakresie PFS (przeżycie wolne od progresji choroby, z ang. *progression-free survival*) u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię II lub dalszej linii opartej na platynie, można stosować inhibitory PARP (**olaparyb, niraparyb, rukaparyb**) w leczeniu podtrzymującym. Największą korzyść odnotowuje się u chorych z obecną mutacją *BRCA* (LoE: I, SoR: A, konsensus: 100%).

2.8.3.4 Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)

Odnaleziono rekomendacje opracowane w 2018 r. przez *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO 2018)* dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika.

Autorzy wytycznych u większości pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika zalecają wykonanie pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego. U wybranych chorych z rakiem w stadium IIIC lub IV wg FIGO, u których osiągnięcie właściwej doszczętności zabiegu chirurgicznego jest niemożliwa lub mało prawdopodobna, można rozważyć zastosowanie 3-4 cykli chemioterapii neoadjuwantowej, a następnie zabiegu cytoredukcji odroczonej.

Chemioterapia

U pacjentek poddanych pierwotnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu zaleca się zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii w postaci 6 cykli leczenia opartego na **związkach platyny (karboplatyna/cisplatyna)** i **taksoidach (paklitaksel/docetaksel)**. U chorych, u których nie można zastosować paklitakselu, można rozważyć również skojarzenie **karboplatyny z liposomalną doksorubicyną**. Jeśli rozmiar choroby resztkowej po leczeniu chirurgicznym nie przekracza 1 cm, można również zastosować chemioterapię dootrzewnową. U wybranych pacjentek do standardowej chemioterapii można dodać **bewacyzumab**.

Rekomendowane schematy chemioterapii dożylniej stosowane u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika zebrano w tabeli poniżej.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 11. Schematy chemioterapii dożylniej rekomendowane w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (FIGO 2018).

Schemat	Dawki leków	Liczba cykli
Karboplatyna q3w + paklitaksel q3w	Karboplatyna AUC 5-6 Paklitaksel 175 mg/m ²	6-8 cykli
Karboplatyna q3w + paklitaksel q1w	Karboplatyna AUC 5-6 Paklitaksel 80 mg/m ²	6 18 tygodni
Karboplatyna q1w + docetaksel q3w	Karboplatyna AUC 5 Docetaksel 75 mg/m ²	6 cykli
Cisplatyna q3w + paklitaksel q3w	Cisplatyna 75 mg/m ² Paklitaksel 135 mg/m ²	6 cykli
Karboplatyna q3w (monoterapia [^])	Karboplatyna AUC 5	6 cykli (jeśli tolerowane)

q1w, q3w – dawkowanie odpowiednio co 1 lub 3 tygodnie;

[^] stosowane u pacjentów w wieku podeszłym, z zespołem kruchości (*frail*) lub w złym stanie sprawności.

Rekomendowanym schematem chemioterapii dootrzewnowej jest stosowanie **paklitakselu** w dawce 135 mg/m² i.v. 1. dnia cyklu, następnie **cisplatyny** w dawce 100 mg/m² dootrzewnowo 2. dnia cyklu, a potem **paklitakselu** w dawce 60 mg/m² dootrzewnowo 8. dnia cyklu (6 trzytygodniowych cykli). Do wymienianych schematów można dodać **bewacyzumab** w dawce 7,5-15 mg/kg podawany co 3 tygodnie. U pacjentów nie tolerujących chemioterapii skojarzonej z powodu chorób współistniejących lub zaawansowanego wieku można zastosować **karboplatynę** AUC 5-6 i.v. w monoterapii.

Terapia podtrzymująca

Eksperti FIGO nie zalecają stosowania chemioterapii w terapii podtrzymującej po chemioterapii pierwszej linii w leczeniu raka jajnika. Zaleca się obserwację chorych.

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, u których osiągnięto odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, można rozważyć zastosowanie inhibitorów PARP. Największą korzyść odnoszą chore z obecną mutacją germinálną lub somatyczną *BRCA*, a także z niedoborem rekombinacji homologicznych.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.8.3.5 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Odnaleziono rekomendacje opracowane przez *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020)* dotyczące diagnostyki i leczenia zaawansowanego raka jajnika (stopień zaawansowania II-IV) z datą ostatniej aktualizacji 28 października 2020 r.

Eksperti z NICE podkreślają rolę zabiegu operacyjnego, którego celem powinna być całkowita resekcja makroskopowa zmian nowotworowych. Operację można przeprowadzić przed chemioterapią lub po leczeniu neoadjuwantowym.

Chemioterapia

Autorzy rekomendacji zalecają stosowanie chemioterapii opartej na **pochodnych platyny** z lub bez **paklitakselu**. Podczas decyzji o rodzaju zastosowanym leczeniu należy uwzględnić jej profil bezpieczeństwa, stadium zaawansowania choroby, rozległość przeprowadzonego leczenia operacyjnego oraz stan sprawności pacjentki związany z chorobą.

Bewacyzumab nie jest zalecany w ramach leczenia pierwszej linii u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika (stopień zaawansowania IIB, IIIC i IV). Chemioterapia dootrzewnowa nie jest zalecana poza badaniami klinicznymi.

Leczenie podtrzymujące

U pacjentek z zaawansowanym (III-IV stopień zaawansowania) nisko zróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej z obecną mutacją genu *BRCA*, u których stwierdzono odpowiedź na zastosowanie leczenia pierwszej linii oparte na pochodnych platyny, eksperci z NICE zalecają zastosowanie terapii podtrzymującej **olaparybem**.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym niskozróżnicowanym rakiem jajnika, u których osiągnięto odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, jako opcje terapii podtrzymującej wymienia się inhibitory PARP (**olaparyb, rukaparyb i niraparyb**).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.8.3.6 American Society of Clinical Oncology

Odnaleziono wytyczne *American Society of Clinical Oncology* dotyczące stosowania inhibitorów PARP u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ASCO 2020). Wytyczne odnoszą się jedynie do pacjentek nieotrzymujących wcześniej tych leków.

U pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które odpowiedziały całkowicie lub częściowo na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny powinni otrzymywać terapię podtrzymującą **olaparybem** (w przypadku stwierdzenia germlinalnej lub somatycznej mutacji genu *BRCA1/2*) lub **niraparybem** (wszystkie kobiety) w przypadku niskozróżnicowanego surowiczego lub endometrioidalnego raka jajnika (typ zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: duża). Dawka olaparybu powinna wynosić 300 mg doustnie co 12 godzin przez 2 lata, a niraparybu 200-300 mg doustnie codziennie przez 3 lata. U wybranych pacjentek można rozważyć wydłużenie terapii (typ zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: duża).

Pacjentkom ze stwierdzoną mutacją *BRCA1/2* i/lub niestabilnością genomu (stwierdzoną w teście Myriad myChoiceCDx), które odpowiedziały częściowo lub całkowicie na chemioterapię pierwszej linii skojarzoną z bewacyzumabem, można zaoferować leczenie podtrzymujące **olaparybem** skojarzonym z **bewacyzumabem** (typ zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: duża).

Nie zaleca się stosowania chemioterapii skojarzonej z weliparybem z następczą terapią podtrzymującą weliparybem (typ zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: duża).

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym niskozróżnicowanym rakiem jajnika, nieleczonych wcześniej inhibitorami PARP, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, u których osiągnięto odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, można zastosować inhibitory PARP (**olaparyb**, **rukaparyb** i **niraparyb**).

2.8.3.7 National Cancer Institute

Odnaleziono wytyczne postępowania u pacjentek z rakiem jajnika opracowane przez ekspertów *National Cancer Institute* aktualne na dzień 14.01.2021 r. (NCI 2021). Autorzy wytycznych jako standardowe

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

podstawowe opcje leczenia u pacjentek z chorobą zaawansowaną wymieniają leczenie operacyjne skojarzone z chemioterapią.

Chemioterapia

Podstawą schematów chemioterapii są pochodne platyny (cisplatyna i karboplatyna), stosowane w skojarzeniu z paklitakselem. Inną opcją leczenia u wybranych pacjentek pozostaje chemioterapia dootrzewnowa. U części chorych z chorobą zaawansowaną zamiast pierwotnej cytoredukcji należy rozważyć zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej. Rola chemioterapii dootrzewnowej z hipertermią u pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem surowiczym pozostaje terapią eksperymentalną.

Dane kliniczne wskazują na umiarkowaną korzyść kliniczną z zastosowania **bewacyzumabu** skojarzonego z chemioterapią w zakresie przeżycia bez progresji choroby u chorych po suboptymalnej cytoredukcji.

Leczenie podtrzymujące

W badaniach wykazano umiarkowaną korzyść ze stosowania **bewacyzumabu** w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu skojarzenia bewacyzumabu z chemioterapią opisanego powyżej.

Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów PARP (**olaparyb**, **rukaparyb**, **niraparyb**, a także **weliparyb**) stosowanych po chemioterapii pierwszej linii. Na ten moment wytyczne *National Cancer Institute* uznaje te terapie za będące w trakcie badań klinicznych, a nie standardowe postępowanie.

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika po odpowiedzi na chemioterapię z użyciem związków platyny można zastosować inhibitory PARP, w tym **olaparyb**, **rukaparyb** i **niraparyb**.

2.8.3.8 British Gynaecological Cancer Society

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono brytyjskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *British Gynaecological Cancer Society* opublikowane w 2017 r. (*BGCS 2017*). Jako podstawową metodę leczenia raka jajnika autorzy przedstawiają leczenie operacyjne skojarzone z chemioterapią.

Chemioterapia

Leczeniem z wyboru u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika pozostaje pierwotny zabieg cytoredukcyjny, Chemioterapię neoadjuwantową należy zastosować u chorych, u których osiągnięcie

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

całkowitej lub optymalnej cytoredukcji jest niemożliwe w trakcie pierwotnego zabiegu (GoR: A). Chemioterapia dootrzewnowa może być oferowana pacjentkom w ramach badań klinicznych.

Jako chemioterapię pooperacyjną z wyboru zaleca się **karboplatynę** (AUC 5/6) skojarzoną z **paklitaksellem** (175 mg/m²), podawaną co 3 tygodni w 6 cyklach leczenia (GoR: A). Nie rekomenduje się dodawanie trzeciego leku cytotoksycznego ze względu na brak wykazanych korzyści odnośnie przeżycia chorych (GoR: A). U pacjentek nietolerujących paklitakselu można go zastąpić paklitaksellem związanym z białkiem lub pegylowaną doksorubicyną liposomalną (GoR: B).

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii.

Wykazano, że terapie celowane dodane do konwencjonalnej chemioterapii pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące wydłużają przeżycie wolne od progresji choroby, lecz nie przeżycie całkowite. Dodatkowo środki te zwiększają toksyczność terapii (GoR: A). Na podstawie tego nie została jednak sformułowana rekomendacja.

Zalecana jest dalsza obserwacja pacjentek po leczeniu (GoR: C).

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

Opcją leczenia u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika z obecną mutacją *BRCA1/2* po odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny jest **olaparyb**. Terapię tę można rozważyć u chorych po co najmniej 3 kursach chemioterapii opartej na platynie.

2.8.3.9 Sociedad Espanola de Oncologia Medica

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano ponadto hiszpańskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez towarzystwo **Sociedad Espanola de Oncologia Medica**, które opublikowano w 2016 r. rekomendacje dotyczące leczenia pacjentek z rakiem jajnika (*SEOM 2016*). Autorzy podkreślają kluczowe znaczenie zabiegu operacyjnego w leczeniu raka jajnika.

Chemioterapia

Chemioterapia neoadjuwantowa jest zalecana w pierwszej kolejności dla pacjentów, u których nie można przeprowadzić pierwotnego leczenia chirurgicznego i/lub, dla których optymalna cytoredukcja

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

nie jest możliwa [I, B]. W pozostałych przypadkach rekomendowany jest pierwotny zabieg operacyjny z następową chemioterapią adjuwantową składającą się ze związków platyny i taksanów [I, A].

Standardową opcją chemioterapii adjuwantowej pozostaje skojarzenie **karboplatyny** (AUC 5-6) z **paklitakselem** (w dawce 175 mg/m²) podawanymi w 6 3-tygodniowych cyklach [I, A]. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii taksanem mogą otrzymywać **karboplatynę z pegylowaną doksorubicyną liposomalną** [I, B]. Terapia *dose-dense* nie jest zalecana jako terapia pierwszego wyboru ze względu na brak potwierdzonych korzyści podczas przeprowadzonych badań [I, B]. Wykazano istotną korzyść ze stosowania chemioterapii dootrzewnowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym w porównaniu do chemioterapii dożylniej. Może być ona stosowana jako standardowa opcja leczenia u wybranych pacjentek z rakiem w III stadium zaawansowania po optymalnej cytoredukcji lub z chorobą resztkową ≤ 1 cm [I, A]. Można rozważyć zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej u pacjentek po zabiegu cytoredukcji odroczonej, choć ewentualna korzyść z jej zastosowania nie jest do końca wyjaśniona [I, B]. U pacjentek z makroskopową chorobą resztkową po operacji zaleca się dodanie **bewacyzumabu** do standardowej chemioterapii [I, A]. Nie zaleca się stosowania pazopanibu i nintedanibu [I, A].

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii.

Pacjentki z makroskopową chorobą resztkową po operacji powinny otrzymywać bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem [I, A].

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z obecną mutacją genu *BRCA1/2*, po odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny należy rozważyć zastosowanie **olaparybu** w leczeniu podtrzymującym [I, A].

2.8.3.10 Scottish Intercollegiate Network

Odnaleziono szkockie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenie raka jajnika opublikowane w 2013 r. z aktualizacją z roku 2018 opracowane przez **Scottish Intercollegiate Network (SIGN 2018)**. Według autorów wytycznych podstawą leczenia raka jajnika jest leczenie chirurgiczne i chemioterapia.

Chemioterapia

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

U pacjentek z chorobą zaawansowaną chemioterapia pierwszej linii powinna zawierać związki platyny, przy czym lekiem z wyboru zarówno dla monoterapii, jak i terapii skojarzonej jest **karboplatyna** (GoR: A). W ramach terapii pierwszej linii w leczeniu adjuwantowym rekomendowane jest leczenie skojarzone **paklitakselem** z pochodną platyny, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad toksycznością terapii. U chorych nietolerujących paklitakselu można użyć **pegylowanej doksorubicyny liposomalnej** lub **gemcytabiny** (GoR: A). Pacjentki w stanie niepozwalającym na zastosowanie terapii skojarzonej powinny otrzymywać **karboplatynę** w monoterapii (GoR: A). Nie należy dodawać trzeciego leku cytotoksycznego do paklitakselu i karboplatyny (GoR: A). Zalecanym schematem dawkowania jest **karboplatyna** w dawce AUC 6 (dzień 1) i **paklitaksel** w dawce 80 mg/m² (dzień 1) w 3-tygodniowych cyklach.

Chorym z rakiem w IV stopniu zaawansowania powinno się zaoferować dodanie **bewacyzumabu** do chemioterapii (GoR: A).

U wybranych chorych z chorobą resztkową (maks. 1 cm) można rozważyć zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej (GoR: B).

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne wspominają o trwających badaniach nad zastosowaniem inhibitorów PARP w ramach terapii podtrzymującej po chemioterapii pierwszej linii, jednak na podstawie tego nie jest sformułowana żadna rekomendacja.

Pacjentki z rakiem w IV stopniu zaawansowania powinny otrzymywać bewacyzumab przed i po chemioterapii (GoR: A). Nie zaleca się stosowania leków cytotoksycznych w ramach terapii podtrzymującej (GoR: B).

Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym po II i dalszych liniach terapii

U pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, z obecną mutacją *BRCA* (niegerminalną w przypadku niraparybu), u których osiągnięto odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, można zastosować inhibitory PARP (**olaparyb, niraparyb**).

2.8.3.11 Alberta Health Service

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez kanadyjskich ekspertów **Alberta Health Service** opublikowane w 2013 r. dotyczące leczenia raka jajnika (*AHS 2013*). Eksperci podkreślają, że

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

podstawą leczenia powyższej jednostki chorobowej jest leczenie chirurgiczne i chemioterapia. Leczenie chirurgiczne zalecane jest we wszystkich stopniach zaawansowania choroby.

Chemioterapia

W terapii chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania IIb/IIc rekomenduje się chemioterapię – 6 cykli lub chemioterapię 3-6 cykli, a następnie operację cytoredukcji. W przypadku pacjentów z chorobą w stadium zaawansowania III/IV zaleca się 6 cykli chemioterapii lub 3-6 cykli chemioterapii, a następnie operację cytoredukcyjną, po której w przypadku stwierdzenia choroby resztkowej następują kolejne cykle chemioterapii. Preferowany schemat chemioterapii to: **karboplatyna** AUC 5-6 i.v. z **paklitakselem** w dawce 80 mg/m² (dni 1, 8, 15 - schemat *dose-dense*) lub chemioterapia dootrzewnowa z użyciem **cisplatyny** (AUC 5-6) i **paklitakselu** (135 mg/m²) w dniu 1, a w dniu 8 z użyciem samego **paklitakselu** (60 mg/m²). Oba schematy stosowane są w 6 cyklach trwających po 3 tygodnie. Po zakończeniu terapii zaleca się dalszą obserwację chorych (AHS 2013). Inną opcją jest schemat chemioterapii dożylnnej z użyciem karboplatyny (AUC 5-6) i paklitakselu (175 mg/m²) w 3 6-tygodniowych cyklach. W przypadku nadwrażliwości na paklitaksel można go zastąpić **docetakselem** (75 mg/m² i.v.), a w przypadku znacznej toksyczności lub w przypadku pacjentów w nieodpowiednim stanie (*unfit*) należy rozważyć zastosowanie **karboplatyny** (AUC 5-6) w monoterapii lub redukcję dawki leku.

2.8.4 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podstawą leczenia raka jajnika jest leczenie operacyjne połączone z chemioterapią. Leczenie chirurgiczne ma na celu jak największą redukcję lub całkowite usunięcie makroskopowych zmian nowotworowych, a także określenie stopnia zaawansowania raka jajnika. Zabieg cytoredukcyjny może być zastosowany przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub w przypadku niektórych pacjentek po chemioterapii neoadjuwantowej (zabieg cytoredukcji odroczonej), która jest kontynuowana po leczeniu chirurgicznym. Rekomenduje się stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny oraz taksoidach.

W określonych przypadkach po zakończeniu zaplanowanej chemioterapii można zastosować terapię podtrzymującą, która jest przedmiotem niniejszego opracowania. Zalecenia dotyczące terapii podtrzymującej raka jajnika zebrano w tabeli poniżej. Należy podkreślić, że rekomendacje dotyczące bewacyzumabu w leczeniu potrzynującym obejmują populację kontynuującą to leczenie po chemioterapii I linii z bewacyzumabem, natomiast zastosowanie inhibitorów PARP dotyczy pacjentek z potwierdzoną odpowiedzią na chemioterapię I linii. Ponadto, o ile w części wytycznych znalazło się już odniesienie do inhibitorów PARP w nawrotowym nowotworze, to rekomendacje odnoszące się do tych leków w leczeniu

Zejula (niraparab)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

podtrzymującym po I linii chemioterapii występują tylko w ostatnio aktualizowanych dokumentach. Dlatego przy analizie wytycznych należy zwrócić uwagę na datę ich publikacji.

Tabela 12. Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii podtrzymującej po chemioterapii zaawansowanego nowo rozpoznanego raka jajnika.

Towarzystwo	Rekomendacje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013	Pacjentki z rakiem w stadium II-IV z resztkami > 1cm po cytoredukcji, bez oceny odpowiedzi na chemioterapię – <u>bewacyzumab</u> (tylko po wcześniejszej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem) Pozostałe pacjentki – <u>obserwacja</u>
Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników 2016	<u>Obserwacja</u>
Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej 2017	Pacjentki z rakiem w stadium II-IV z resztkami > 1cm po cytoredukcji, bez oceny odpowiedzi na chemioterapię – <u>bewacyzumab</u> (tylko po wcześniejszej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem) Pozostałe pacjentki – <u>obserwacja</u>
Wytyczne zagraniczne	
Po wcześniejszej chemioterapii bez bewacyzumabu:	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021	Odpowiedź całkowita/częściowa i brak mutacji <i>BRCA1/2</i> – <u>obserwacja/niraparyb</u> Odpowiedź całkowita/częściowa i obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> – <u>olaparyb/niraparyb/obserwacja</u>
	Po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem: odpowiedź całkowita/częściowa i brak mutacji <i>BRCA1/2</i> – <u>bewacyzumab+olaparyb/bewacyzumab</u> odpowiedź całkowita/częściowa i obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> – <u>bewacyzumab+olaparyb/olaparyb/niraparyb</u> (monoterapia inhibitorem PARP - ograniczone dowody, można rozważyć ze względu na obserwowane korzystne efekty w innych pogrupach)
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013, 2020	Zaawansowany rak jajnika i nowotwór stopnia IV/suboptymalny zabieg cytoredukcji, bez oceny odpowiedzi na chemioterapię – <u>bewacyzumab</u> (tylko po wcześniejszej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem) Pozostałe pacjentki: <u>obserwacja</u>
European Society for Medical Oncology i European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO) 2019	<u>Obserwacja</u>
Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) 2018	<u>Obserwacja</u>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020	Niskozróżnicowany rak stopnia III-IV z obecną mutacją genu <i>BRCA</i> + odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – <u>olaparyb</u> Pozostałe pacjentki- <u>obserwacja</u>
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Nowo zdiagnozowany niskozróżnicowany surowiczy lub endometrioidalny rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej i odpowiedź całkowita lub częściowa na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny:

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Towarzystwo	Rekomendacje
2020	obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> – olaparyb wszystkie kobiety: niraparyb Nowo zdiagnozowany niskozróżnicowany surowiczy lub endometrioidalny rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej i odpowiedź całkowita lub częściowa na chemioterapię pierwszej linii skojarzoną z bewacyzumabem oraz obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> lub niestabilność genomu: bewacyzumab+olaparyb Pozostałe pacjentki- <u>obserwacja</u>
<i>National Cancer Institute (NCI)</i> 2021	Makroskopowa choroba resztkowa po operacji , bez oceny odpowiedzi na chemioterapię- bewacyzumab (po wcześniejszej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem) Pozostałe pacjentki- <u>obserwacja</u>
<i>British Gynaecological Cancer Society (BGCS)</i> 2017	<u>Obserwacja</u>
<i>Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM)</i> 2016	Makroskopowa choroba resztkowa po operacji , bez oceny odpowiedzi na chemioterapię- bewacyzumab (tylko po wcześniejszej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem) Pozostałe pacjentki- <u>obserwacja</u>
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> 2018	Rak jajnika w IV stopniu zaawansowania, bez oceny odpowiedzi na chemioterapię – bewacyzumab (tylko po wcześniejszej chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem) Pozostałe pacjentki- <u>obserwacja</u>
<i>Alberta Health Service (AHS)</i> 2013	<u>Obserwacja</u>

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem wytycznych klinicznych główne grupy leków stosowane w ramach terapii podtrzymującej w nowo rozpoznanym zaawansowanym rak jajnika to inhibitory PARP (**olaparyb** – z obecnością mutacji *BRCA*, **niraparyb** – wszystkie pacjentki) po potwierdzeniu odpowiedzi na leczenie oraz inhibitory angiogenezy (**bewacyzumab**, ewentualnie w szczególnych podgrupach w skojarzeniu z olaparybem) po zastosowaniu skojarzenia chemioterapii I linii z bewacyzumabem .

Niraparyb został uwzględniony w wytycznych NCCN, gdzie jest zalecany u pacjentek po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej na chemioterapię z użyciem związków platyny bez względu na obecność mutacji *BRCA* oraz u chorych z mutacją *BRCA1/2* po odpowiedzi na skojarzenie chemioterapii z bewacyzumabem, z zaznaczeniem, że dane kliniczne są w tym przypadku ograniczone i można rozważyć takie postępowanie ze względu na obecność korzystnego efektu w innych podgrupach. Według ekspertów amerykańskiego towarzystwa ASCO może on być stosowany u chorych z niskozróżnicowanym surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika po odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartej na związkach platyny, przy czym wskazanie to obejmuje kobiety zarówno z, jak i bez mutacji *BRCA*.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W odróżnieniu od niraparybu, wskazanie **olaparybu** obejmuje jedynie pacjentki z mutacją genu *BRCA1/2*. Lek ten zalecany jest przez wytyczne NCCN (po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię z/ bez bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia) oraz wytyczne NICE i ASCO (po odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartą na platynie).

Ostatnią opcją opisywaną przez wytyczne zawierającą inhibitory PARP jest skojarzenie **olaparybu z bewacyzumabem**. Skojarzenie to jest zalecane u chorych po odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię z dodanym bewacyzumabem, przy czym w wytycznych NCCN wskazanie jest niezależne od obecności mutacji *BRCA1/2*, a w wytycznych ASCO wymagana jest dodatkowo mutacja *BRCA1/2* lub stwierdzona niestabilność genomu.

Jedynym opisywanym w odnalezionych wytycznych inhibitorem angiogenezy jest **bewacyzumab**. Zalecany jest on jedynie u pacjentek po chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem, przy czym potwierdzenie odpowiedzi na piórwszą linię nie jest wymagane do stosowania tego leku w terapii podtrzymującej. Bewacyzumab jest stosowany w specyficznej subpopulacji chorych, u których zabieg cytoredukcji był suboptymalny (wytyczne PTOK, PTGO, ESMO, NCI, SEOM) lub u chorych z rakiem w IV stopniu zaawansowania (z przerzutami odległymi) – wytyczne SIGN i ESMO. Jedynie w wytycznych NCCN jest on opcją terapeutyczną u chorych po odpowiedzi na chemioterapię skojarzoną z bewacyzumabem niezależnie od choroby resztkowej i przerzutów odległych.

Powyższe leki są wskazane jedynie w poszczególnych podgrupach chorych. Pozostałe pacjentki po zakończeniu chemioterapii I linii nie otrzymują leczenia podtrzymującego i są poddawane **obserwacji** w kierunku wykrycia potencjalnej wznowy nowotworu.

Należy zaznaczyć, że według większości odnalezionych wytycznych inhibitory PARP są zalecane w leczeniu podtrzymującym **w II i dalszych liniach terapii**. Zalecenia takie są zawarte w wytycznych PTGO, NCCN, ESMO, ESMO-ESGO, FIGO, NICE, ASCO, NCI, BGCS, SEOM oraz SIGN. Wskazania te obejmują niraparyb, olaparyb oraz rukaparyb.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.1 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

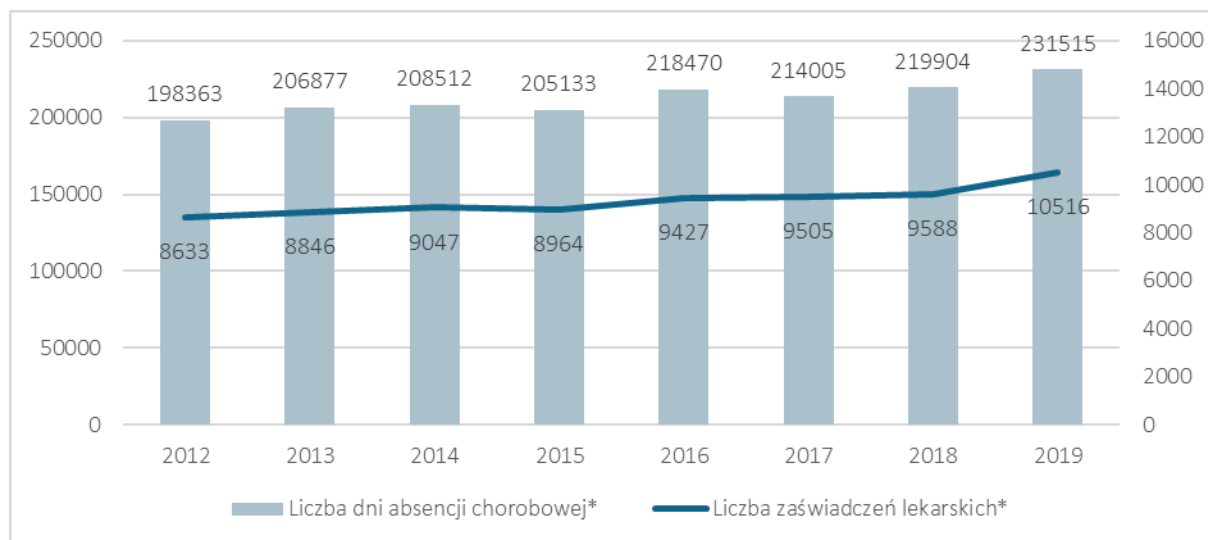
Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Raki jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej są przyczyną uciążliwych objawów i prowadzą do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Dane przedstawione poniżej, uzyskane z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, dotyczą chorób objętych rozpoznaniem ICD-10 C.56 (Nowotwór złośliwy jajnika), C.57 (Nowotwór złośliwy innych nieokreślonych żeńskich narządów płciowych) i C.48 (Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej). Należy jednak zauważyć, że rozpoznania te obejmują również inne nowotwory złośliwe jajnika, jajowodu i otrzewnej, a także innych narządów, które nie są przedmiotem zainteresowania niniejszego raportu. W przytoczonych danych liczbowo największą rolę odgrywają dni absencji chorobowej oraz zaświadczenia lekarskie z powodu rozpoznania nowotworów złośliwych jajnika, wśród których zdecydowaną większość (> 95%) stanowią raki jajnika, a > 70% z nich wykrywane jest w stadium zaawansowanym (*PTGO 2017*). Wskutek tego założenie, że opisane liczby w dużym stopniu prawidłowo odwzorowują dane i tendencje dla chorób uwzględnionych w raporcie, wydaje się być uzasadnione. Uzyskane dane przedstawiono w podziale na poszczególne rozpoznania ICD-10, a także zsumowane w celu pokazania danych najbardziej odpowiadających rozpoznaniom uwzględnionym w niniejszym raporcie.

Zgodnie z uzyskanymi danymi z powodu chorób objętych rozpoznaniem C.56, C.57 i C.48 w 2019 roku wydano 10516 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 231515. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że zarówno dla liczby zaświadczeń lekarskich, wydawanych w latach 2012-2019, jak i dla dni absencji chorobowej zauważalna jest wyraźna tendencja wzrostowa (*ZUS 2020*). Dane te podsumowano na wykresie poniżej (szczegółowe dane w podziale na poszczególne rozpoznania i wiek chorych umieszczono w Załączniku w rozdziale 10.3).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 1 Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).



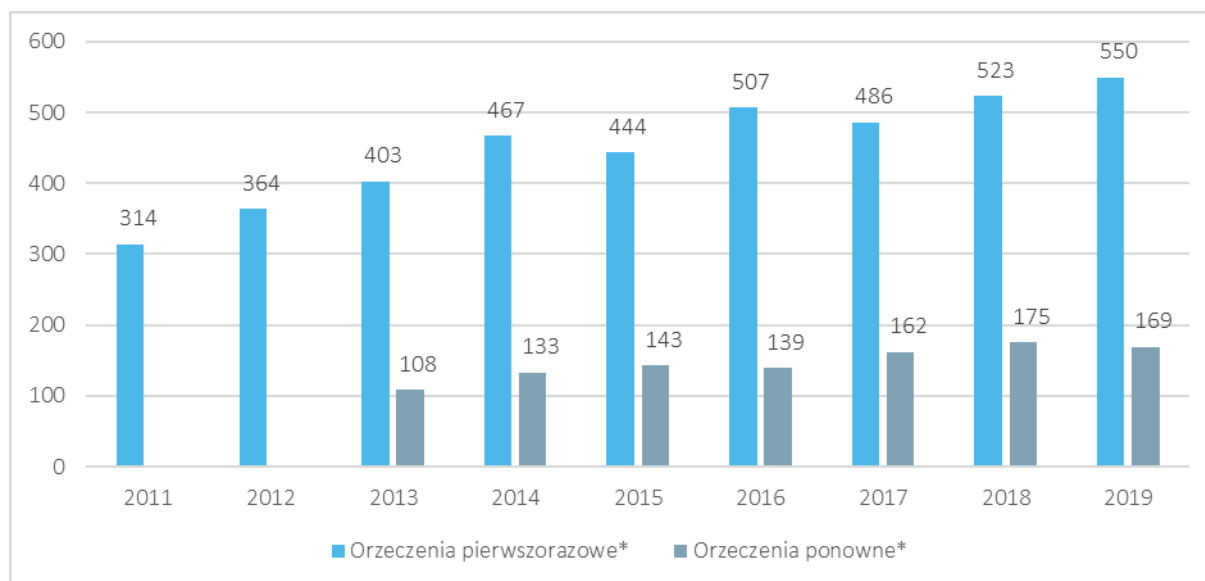
* wykres przedstawia dane zsumowane dla poszczególnych rozpoznań (C.56, C.57 i C.48); obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C.56, C.57 i C.48 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 550 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 169 osób. Zanotowano, że w 2019 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami (poza rokiem 2018, gdy wystawiono 175 orzeczeń ponownych). Zsumowane dane dla poszczególnych lat zostały przedstawione na wykresie poniżej (szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem C.56, C.57 i C.48 z podziałem względem płci umieszczono w Załączniku w rozdziale 10.3) (ZUS 2020).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 2 Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznań ICD-10: C.56, C.57, C.48 (ZUS 2020).



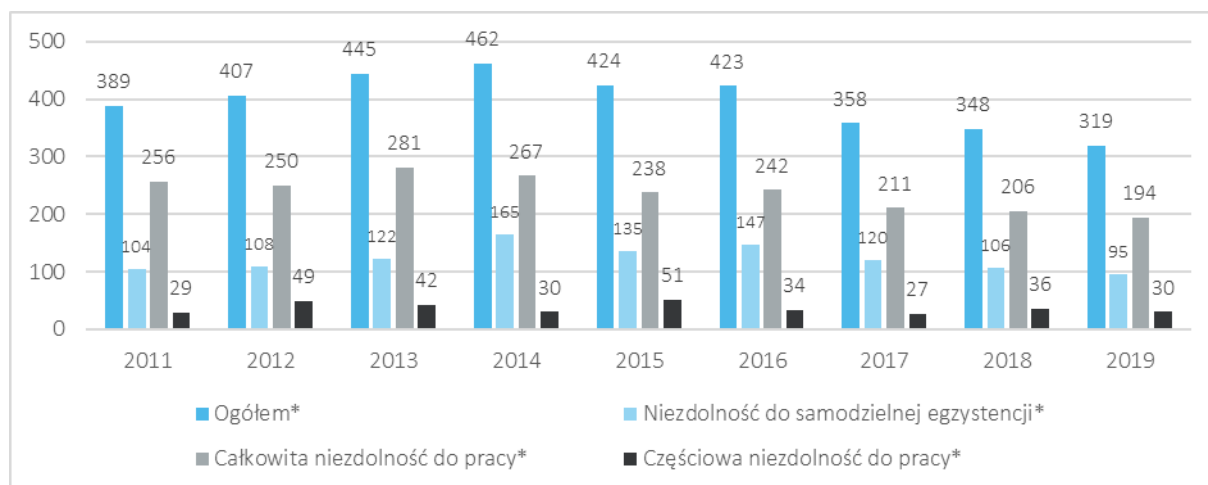
* wykres przedstawia dane zsumowane dla poszczególnych rozpoznań (C.56, C.57 i C.48); obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 319 pierwszorazowych i 554 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Dane podsumowano na wykresach poniżej (szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w Załączniku w rozdziale 10.3) (ZUS 2020).

Zejula (niraparyb)

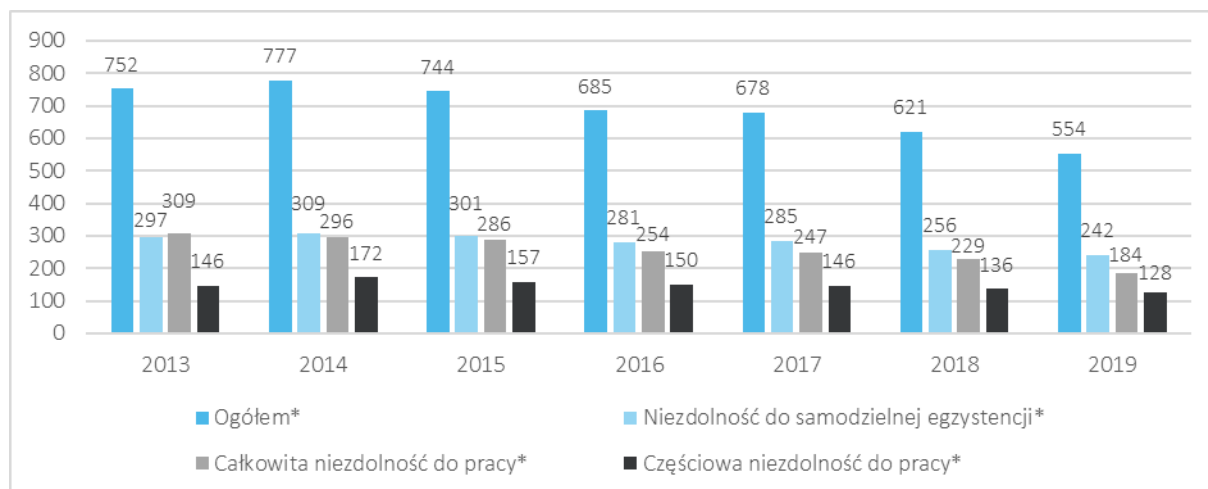
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 3 Orzeczenia pierwszorazowe dla celów rentowych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).



* wykres przedstawia dane zsumowane dla poszczególnych rozpoznań (C.56, C.57 i C.48); obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wykres 4 Orzeczenia ponowne dla celów rentowych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).



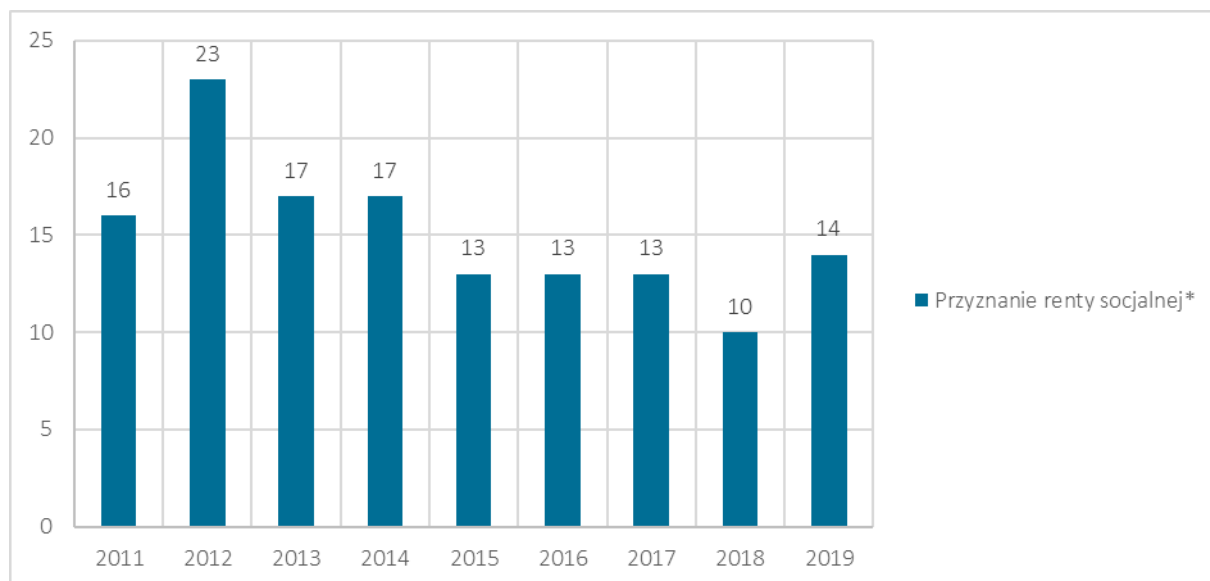
* wykres przedstawia dane zsumowane dla poszczególnych rozpoznań (C.56, C.57 i C.48); obliczone na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z rozpoznaniem nowotworu złośliwego jajnika, nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych oraz nowotworu złośliwego przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C.56, C.57 i C.48 przyznano 14 osobom, w tym 13 kobietom i jednemu mężczyźnie. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2018, gdzie rentę przyznano 10 osobom. Dane podsumowano na wykresie poniżej (szczegółowe dane z podziałem względem rozpoznania i płci umieszczono w Załączniku w rozdziale 10.3) (ZUS 2020).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 5 Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).



* wykres przedstawia dane zsumowane dla poszczególnych rozpoznań (C.56, C.57 i C.48); obliczono na podstawie dostępnych danych.

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). Oszacowanie objęło koszty związane z leczeniem raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w latach 2017-2019 w ramach programów lekowych B.50. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48) oraz B.80. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Do programu B.50 włączane są pacjentki po suboptymalnym zabiegu cytoredukcji w I linii leczenia, po operacji otrzymują one chemioterapię skojarzoną z bewacyzumabem, a następnie sam bewacyzumab (kwalifikacja jest niezależna od odpowiedzi na chemioterapię). Program lekowy B.80 obejmuje pacjentki z obecną mutacją genu *BRCA1/2*, po co najmniej 2 liniach chemioterapii, przy czym nowotwór u nich powinien być wrażliwy na zastosowaną chemioterapię z udziałem pochodnych platyny. Chore te otrzymują olaparyb w leczeniu podtrzymującym po wcześniejszej chemioterapii. Należy zauważyć, że koszty refundacji leków w 2019 roku w ramach obu wyszczególnionych programów lekowych były wyższe niż w latach poprzednich, co przynajmniej w części wynika z większej liczby zakwalifikowanych pacjentek. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 13 Koszty leczenia w ramach programów lekowych B.50. i B.80. rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2017-2019 (NFZ 2020).

Program lekowy	Rok	Liczba pacjentek	Suma całkowita kwoty refundacji NFZ
I linia leczenia			
B.50	2019	945	29 134 997,22 zł
	2018	943	27 910 823,29 zł
	2017	912	27 979 942,36 zł
	Suma		85 025 762,87 zł
II linia leczenia			
B.80	2019	423	43 090 348,52 zł
	2018	315	29 285 523,04 zł
	2017	216	8 796 396,28 zł
	Suma		81 172 267,84 zł

2.1.1 Koszty bezpośrednie i pośrednie raka jajnika w Polsce

Odnaleziono raport Instytutu Innowacja Gospodarka, w którym poddano analizie koszty pośrednie i bezpośrednie raka jajnika, a także ich konsekwencje dla sektora finansów publicznych. (Nojszewska 2016). Zaprezentowane dane dotyczą okresu od 2010 do 2014 r. i mogą nie odpowiadać aktualnie ponoszonym kosztom. Zmiany dynamiki danych udostępnionych przez ZUS oraz zmiany epidemiologiczne pozwalają przypuszczać, że obciążenia mogą być aktualnie wyższe (ZUS 2020).

Koszty bezpośrednie zdefiniowano jako koszty związane z wykorzystaniem zasobów służących dostarczeniu świadczeń medycznych (koszty bezpośrednie medyczne) oraz wsparciem udzielania tych świadczeń (koszty bezpośrednie niemedyczne, np. transport chorych). W raporcie wykazano, że roczny koszt opieki i terapii w okresie 2010-2014 wynosi 3,6 tys. zł na jedną pacjentkę, przy czym liczba pacjentek rosła od ok. 22 tys. do ponad 24 tys. chorych. Należy zwrócić uwagę na znacząco wyższe koszty leczenia pacjentek bewacyzumabem oraz olaparybem w ramach aktualnie dostępnych programów lekowych w latach 2017-2019 (NFZ 2020). Sumaryczne średnie roczne koszty wynosiły w latach 2010-2014 ok. 80-90 mln zł, przy czym ok. 75% wartości wydatków przypadało na leczenie szpitalne (Nojszewska 2016). Dane dotyczące kosztów bezpośrednich w zakresie raka jajnika w latach 2010-2014 zebrano w tabeli poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 14 Dane dotyczące kosztów bezpośrednich leczenia pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika (C.56) (Nojszewska 2016).

Rok	Liczba pacjentek	Wydatki na leczenie raka jajnika w NFZ [tys. zł]	Udział kosztów leczenia raka jajnika w kosztach świadczeń NFZ (bez leków i POZ)
2010	22 350	97 468	0,25%
2011	23 087	81 852	0,20%
2012	23 498	78 543	0,18%
2013	24 086	84 568	0,19%
2014	24 636	90 483	0,20%

W raporcie uwzględniono koszty pośrednie, które reprezentują straty gospodarcze i społeczne wynikające z utraconej, potencjalnie możliwej do wytworzenia produkcji. Dzielą się one na kilka składowych: absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm nieformalnych opiekunów, prezenteizm nieformalnych opiekunów, długotrwałą niezdolność do pracy oraz przedwczesne zgony (Nojszewska 2016). Koszty pośrednie związane z rakiem jajnika zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15 Dane dotyczące kosztów pośrednich leczenia pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika (C.56) (Nojszewska 2016).

Kategoria kosztów		2010	2011	2012	2013	2014
Absenteizm	zł	66 872 047,68	77 363 245,92	85 877 478,93	90 082 718,30	90 082 718,30
	% PKB	0,0046	0,0049	0,0053	0,0054	0,0057
Prezenteizm	zł	28 086 569,51	25 032 356,04	24 454 512,43	23 297 264,13	21 764 498,81
	% PKB	0,0019	0,0016	0,0015	0,0014	0,0013
Absenteizm nieformalnych opiekunów	zł	269 914,22	313 914,71	335 385,43	344 564,07	383 994,33
	% PKB	0,00002	0,00002	0,00002	0,00002	0,00002
Prezenteizm nieformalnych opiekunów	zł	72 300 511,93	77 699 257,63	81 129 106,23	81 991 211,14	83 188 947,88
	% PKB	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0048
Długotrwała niezdolność do pracy	zł	132 559 486,33	136 600 901,52	151 322 295,82	173 347 107,51	174 535 458,34
	% PKB	0,009	0,009	0,009	0,010	0,010
Przedwczesne zgony	zł	306 132 594,07	298 779 499,74	291 989 298,42	309 798 676,42	331 705 965,33
	% PKB	0,0212	0,0191	0,0179	0,0187	0,0193

Jedną ze składowych kosztów pośrednich jest absenteizm chorych, którym określa się tymczasową nieobecność pracownika w pracy. Przedstawione w raporcie szacunki dotyczące absenteizmu obejmują straty produkcji wynikające z nieobecności w pracy związane z absencją chorobową, a także świadczeniami rehabilitacyjnymi. W latach 2010-2014 koszty związane z absenteizmem chorych spowodowanym rakiem jajnika wzrastały od prawie 67 mln zł do ponad 98 mln zł (Nojszewska 2016).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Dolegliwości związane z rakiem jajnika nie zawsze prowadzą do niezdolności do pracy, jednak wciąż mogą wpływać na jej jakość, a w konsekwencji prowadzić do pogorszenia rezultatów pracy. Sytuację taką nazywamy prezenteizmem, a wyrażony nim koszt pośredni obrazuje produkcję niewytworzoną na skutek spadku produktywności pacjenta. Prezenteizm w szczególności dotyczy chorób przewlekłych, do których zaliczamy raka jajnika, a do spadku produktywności może przyczyniać się spadek samopoczucia wywołany chorobą. Koszty pośrednie związane z prezenteizmem chorych na raka jajnika w latach 2010-2014 zmniejszyła się od ok. 28 mln zł do prawie 22 mln zł (*Nojszewska 2016*).

Koszty pośrednie nie ograniczają się do zmniejszenia produktywności osób bezpośrednio dotkniętych chorobą. Pogorszenie stanu zdrowia może uniemożliwić samodzielne funkcjonowanie chorego, co może uzasadniać opiekę nad nim przez osobę trzecią. Mamy wtedy do czynienia z utratą produktywności opiekuna. Sytuacja, w której opiekunowie są czasowo wyłączeni z pracy z powodu zajmowania się chorym nazywany jest absenteizmem opiekunów nieformalnych. Koszty związane z absenteizmem opiekunów nieformalnych chorych na raka jajnika w latach 2010-2014 wzrastały od ok. 270 tys. zł do ok. 384 tys. zł (*Nojszewska 2016*).

Kosztom pośrednim raka jajnika jest również prezenteizm opiekunów nieformalnych, który, analogicznie jak w przypadku prezenteizmu chorych, związany jest z obniżoną efektywnością pracy zarobkowej. Wywołane jest to wysiłkiem, którego wymaga opieka sprawowana nad chorym. W latach 2010-2014 koszty związane z prezenteizmem opiekunów nieformalnych wzrastały od ponad 72 mln zł do ponad 83 mln zł (*Nojszewska 2016*).

Przy szacowaniu kosztów pośrednich uwzględnia się również utratę produkcji związaną z trwałą niezdolnością do pracy. Chorzy wyłączeni z rynku pracy nie wytwarzają produkcji, przez co zmniejsza się PKB, który mógłby zostać potencjalnie wytworzony. Koszty pośrednie z powodu trwałej niezdolności do pracy w latach 2010-2014 wzrastały od ok. 132 mln zł do ok. 174 mln zł (*Nojszewska 2016*).

Ostatnią wyróżnioną kategorią kosztów pośrednich jest strata produkcji spowodowana przedwczesnymi zgonami. Zgon chorego wiąże się ze stratą produkcji, która mogłaby zostać wytworzona, gdyby pacjent nie zmarł. Pojęcie przedwczesnego zgonu nie jest jednoznaczne, stąd na potrzeby raportu jako definicję przyjęto każdy zgon przed osiągnięciem wieku emerytalnego przez chorego. Koszty z tym związane w latach 2010-2014 wynosiły od ok. 291 mln zł do ok. 331 mln zł, przy czym największe koszty odnotowano w 2014 r. (*Nojszewska 2016*).

Poza kosztami pośrednimi, obrazującymi utraconą produktywność, ważna jest także ocena konsekwencji choroby z punktu widzenia funkcjonowania gospodarki. Wpływ schorzenia na stabilność finansową sektora publicznego można oceniać w dwóch wymiarach. Pierwszym z nich jest ocena dochodów zastępczych, które muszą być zapewnione pacjentom niezdolnym do wykonywania pracy zarobkowej w celu zaspokojenia ich potrzeb bytowych. Wydatki te realizowane są przede wszystkim przez ZUS i KRUS (w raporcie *Nojszewska 2016* nie ujęto wydatków KRUS ze względu na brak dostępnych danych) w zakresie absencji chorobowej, rent socjalnych, rent z tytułu niezdolności do pracy, rehabilitacji leczniczej i świadczeń rehabilitacyjnych (*Nojszewska 2016*). Wydatki ZUS związane z nowotworem jajnika w latach 2010-2014 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16 Wydatki ZUS na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z nowotworem jajnika (*Nojszewska 2016*).

Kategoria kosztów	2010	2011 [^]	2012	2013	2014
Renty z tytułu niezdolności do pracy [tys. zł]	27 670,5	27 902,3	27 629,2	32 749,2	24 802,0
Absencja chorobowa [tys. zł]	9 802,3	10 822,3	11 890,1	12 744,5	12 663,9
Świadczenia rehabilitacyjne [tys. zł]	2 667,0	3 860,5	5 728,1	6 487,1	7 875,1
Rehabilitacja lecznicza [tys. zł]	2,3	2,7	3,3	0	5,7
Renty socjalne [tys. zł]	385,5	381,3	381,7	462,6	472,0
Suma [tys. zł]	40 527,7	42 969,1	45 632,4	52 443,3	45 818,8

[^] ze względu na brak dostępnych szczegółowych danych wydatki ZUS w 2011 r. zostały oszacowane.

Wydatki ZUS związane z nowotworem jajnika w latach 2010-2014 wynosiły ok. 40-50 mln zł, przy czym największą ich część stanowiły wydatki związane z rentami z tytułu niezdolności do pracy.

Ocenę wpływu choroby na stabilność finansów publicznych można także analizować pod kątem utraconych dochodów publicznych z powodu niewytworzonej produkcji. Ograniczenie możliwości wykonywania pracy przez chorych powoduje spadek potencjalnie możliwego do uzyskania PKB, co przekłada się na niższe dochody ludności oraz zmniejszoną konsumpcję. Skutkiem tego jest spadek dochodów publicznych, który wysokość uzależniona jest pośrednio od poziomu PKB (*Nojszewska 2016*). Utracone z powodu nowotworu jajnika dochody publiczne w postaci utraconych wpływów z PIT, CIT, akcyzy, VAT oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne w latach 2010-2014 zebrano w tabeli poniżej.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 17 Dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne utracone na skutek nowotworu jajnika (Nojszewska 2016).

Kategoria kosztów	2010	2011	2012	2013	2014
Utracone wpływy z PIT [tys. zł]	26 755,4	26 619,8	27 724,3	30 170,3	31 947,6
Utracone wpływy z CIT [tys. zł]	12 560,6	12 145,9	12 194,3	12 361,4	12 433,2
Utracone wpływy z akcyzy [tys. zł]	23 265,5	23 121,6	23 439,2	24 788,4	25 719,8
Utracone wpływy z VAT [tys. zł]	45 429,6	46 277,0	46 415,4	48 520,9	49 978,9
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia społeczne [tys. zł]	72 569,4	75 393,2	80 954,2	89 203,5	94 076,4
Utracone wpływy z tytułu składek na ubezpieczenia zdrowotne [tys. zł]	23 197,7	23 064,8	23 641,4	25 335,8	26 608,7
Łącznie utracone dochody publiczne [tys. zł]	180 580,51	183 557,42	190 727,40	205 044,58	214 155,88

W latach 2010-2014 dochody publiczne utracone na skutek nowotworu jajnika wzrastały od ok. 180 mln zł do ok. 214 mln zł.

2.1 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

W leczeniu raka jajnika standardowym postępowaniem jest zabieg operacyjny oraz chemioterapia oparta na związkach platyny. Pomimo wysokiego prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowane leczenie, znaczna część pacjentek (prawie 80%) doświadcza wznowy raka, a duży odsetek z nich umiera w wyniku choroby. Chore, które wcześniej zareagowały na chemioterapię opartą na związkach platyny, w leczeniu nawrotu otrzymują często podobną do stosowanej wcześniej chemioterapię dożylną. Mimo postępów w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej niezaspokojoną potrzebą pacjentek pozostaje terapia mogąca przedłużyć okres bez nawrotu choroby po chemioterapii pierwszej linii oraz wskaźniki przeżycia chorych (Guarneri 2010, FIGO 2018).

Stosowana w dalszych liniach leczenia chemioterapia cechuje się wysoką częstością działań niepożądanych. Poza typowymi uciążliwymi objawami jak np. nudności i wymioty, utrata apetytu, łysienie, może doprowadzić również do np. uszkodzenia szpiku kostnego. Działania niepożądane charakterystyczne dla niektórych środków stosowanych w terapii raka jajnika to również uszkodzenie nerek, słuchu a także neuropatia czy krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. (ACS 2020a). Kumulacja niepożądanych efektów po wielu liniach chemioterapii przekłada się na coraz mniejsze korzyści z leczenia (Chase 2011).

Duża częstość nawrotów w wielu przypadkach przesądza o przewlekłym charakterze choroby, a jej uciążliwe objawy (m. in. zespół zmęczenia związany z nowotworem i dysfunkcja seksualna) znacząco obniżają

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

jakość życia pacjentek (*Chase 2011*). Początkowy przebieg choroby jest bezobjawowy, lecz w dalszych stadiach zaawansowania objawy raka stają się coraz bardziej uciążliwe. Typowo pojawiają się powiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha oraz objawy ucisku na sąsiednie narządy (*KRN 2020*). Guz może uciskać na przewód pokarmowy, prowadząc do niedrożności. W dalszych stadiach dochodzi do niedożywienia, a w efekcie do wyniszczenia organizmu chorej (kacheksji) (*Gadducci 2001*). Wśród pacjentek obserwuje się znaczny spadek jakości życia, nawet wśród tych, u których dotychczasowe leczenie zakończyło się powodzeniem, co związane jest z obawami o wystąpienie nawrotu choroby.

Wobec wysokiej toksyczności standardowych terapii jak i uciążliwych objawów samego nowotworu oraz samej obawy przed nawrotem choroby, konieczne jest możliwie jak najdłuższe utrzymanie pacjentek w stanie bez progresji po pierwszym – zakończonym powodzeniem rzucie chemioterapii.

Odpowiedzią na powyższe potrzeby może być terapia podtrzymująca niraparybem (Zejula) po zakończonej terapii pierwszej linii. W 2020 r. organy rejestracyjne kolejno FDA i EMA wydały zgodę na rozszerzenie wskazań do stosowania dla niraparybu w oparciu o wyniki badania *PRIMA*, w którym zastosowanie przedmiotowej technologii umożliwiło wydłużenie przeżycia bez progresji choroby oraz czasu do zastosowania kolejnej linii leczenia wśród pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, a zaprezentowane wyniki oceny objawów przez pacjentki wskazywały na zbliżoną jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (*CHMP Zejula 2020, FDA Zejula 2020, González-Martín 2019*). Na jakość życia pacjentek może przełożyć się także doustna forma leku, ograniczająca stosowanie inwazyjnych procedur oraz konieczność częstych wizyt w szpitalu (*ChPL Zejula 2020, Dhellemmes 2019*).

Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe, które umożliwiają leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem jajnika, przy czym jeden z nich uwzględnia inhibitor PARP – olaparyb, ale dotyczy to nawrotowego raka jajnika z obecną mutacją w genie BRCA, przy czym pacjentki musiały otrzymać wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na związkach platyny (program B.80). Natomiast w programie lekowym opisany w załączniku B.50 kwalifikowane są chore z zaawansowanym nowotworem jajnika, które nie otrzymywały wcześniej leczenia systemowego – pacjentki te w ramach programu otrzymują pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna + paklitaksel) wraz ze skojarzeniem z bewacyzumabem (administrowanym dożylnie), a po zakończeniu chemioterapii bewacyzumab kontynuowany jako leczenie podtrzymujące do 18 cykli leczenia lub do wystąpienia długotrwałej toksyczności, bez konieczności oceny odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii (*MZ 21/12/2020*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

3 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)” (patrz: Załącznik Wnioskowany program lekowy). Docelową populację programu stanowią pełnoletnie pacjentki z histologicznie rozpoznanym niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Uwzględnione w programie są nowotwory o wysokim stopniu zaawansowania, tj. w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO. Chore powinny charakteryzować się całkowitą lub częściową odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny. Wymagany jest również odpowiedni stan pacjentki: stopień 0-1 według klasyfikacji ECOG oraz właściwa czynność szpiku kostnego, wątroby oraz nerek. Do programu nie mogą być włączane pacjentki w ciąży.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Zejula jest wskazany do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym (*high grade*) rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. Opisane wyżej wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Zejula, tj. wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu spełniają jednocześnie kryteria rejestracyjne. Dodatkowe kryteria włączenia do programu, niewynikające bezwzględnie z warunków rejestracji, tj. odnoszące się do stanu sprawności oraz odpowiedniej czynności narządów oraz nieobecności wynikają z konieczności zapewnienia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka, tj. kwalifikacji do programu pacjentek, które uzyskają korzyść z wnioskowanego leczenia.

Wskazanie opisane powyżej jest również uzasadnione niezaspokojonymi potrzebami pacjentek z rakiem jajnika w polskich warunkach. Pomimo wysokiej częstości odpowiedzi na chemoterapię opartą na związkach platyny, znaczny odsetek z nich doświadcza wznowy nowotworu. Wyniki badania *PRIMA* wskazują, że zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym po wystąpieniu odpowiedzi na I linię chemioterapii umożliwia wydłużenie przeżycia bez progresji choroby przy zbliżonej jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dzięki dłuższemu okresowi bez wznowy możliwe jest ograniczenie uciążliwych działań niepożądanych kolejnych linii chemioterapii (*González-Martín*

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2019, ACS 2020a). Dodatkowo doustna administracja leku w leczeniu podtrzymującym redukuje inwazyjność terapii oraz konieczność częstych wizyt w szpitalu (ChPL Zejula 2020, Dhellemmes 2019).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Zejula (niraparyb) w ramach wnioskowanego programu lekowego, przeprowadzonym na potrzeby analizy wpływu na budżet (*BIA Zejula 2020*) posłużono się polskimi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na nowotwór złośliwy jajnika, nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów płciowych, danymi statystycznymi NFZ, wynikami przeprowadzonego badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu literatury.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (projekt opisu programu przedstawiono w Załączniku w rozdziale 10.5), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia niraparybem w ramach programu należy wymienić:

- histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej,
- stopień zaawansowania klinicznego według FIGO III lub IV,
- całkowitą lub częściową odpowiedź na pierwszą linię leczenia wg kryteriów RECIST 1.1, w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG,
- wiek powyżej 18 roku życia.

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania niraparybu w latach 2022-2023 r., przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^A.

Parametr	2022 r.	2023 r.
Prognozowana liczba chorych (KRN): C48+ C56+C57	4 192	4 228
Liczba chorych z nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego	■	■
Liczba chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym	■	■

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr		2022 r.	2023 r.
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO III lub IV		■	■
<i>udziały: 1L CTH + Pt</i>	■	■	■
	■	■	■
Liczba chorych: 1L CTH + Pt	■	■	■
	■	■	■
■			
Liczebność populacji docelowej		■	■
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5 Opis ocenianej interwencji – Zejula (niraparyb)

Interwencją leczniczą we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)” stanowi terapia systemowa niraparybem stosowanym doustnie w dawce dobowej 200 lub 300 mg (dawka zależna od masy ciała pacjentki oraz liczby płytek krwi) w monoterapii – zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Zejula (*ChPL Zejula 2020*). Opisane leczenie jest stosowane do czasu progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności, przerywane jest także w przypadku karmienia piersią lub wystąpienia nadwrażliwości na stosowany preparat.

Niraparyb należy do grupy leków będących inhibitorami polimerazy poli-ADP-rybozy – inhibitorów PARP. Mechanizm działania tych związków polega na zapobieganiu naprawie jednoniciowego DNA podczas procesu replikacji, co prowadzi do uszkodzenia podwójnej nici DNA. Komórki raka nieposiadające mechanizmów pozwalających naprawić wywołane błędy replikacji obumierają. Naprawa wysokiej wierności uszkodzonej nici DNA jest przeprowadzana jedynie przez ścieżkę rekombinacji homologicznych, używającej siostrzanej chromatydy jako wzorca do naprawy materiału genetycznego. W ścieżce tej zaangażowane są między innymi białka BRCA1 i BRCA2, których mutacje często występują u pacjentek z rakiem jajnika (*Chelariu-Raicu 2020*). Wykazano jednak, że niraparyb może hamować wzrost nowotworów zarówno z mutacją genów *BRCA1/2*, jak i z genem *BRCA* typu dzikiego z lub bez niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD, z ang. *homologous repair deficiency*) (*ChPL Zejula 2020*).

Komisja Europejska w dniu 4 września 2010 roku nadała niraparybowi desygnację leku sierocego, a lek został zarejestrowany w Unii Europejskiej pod nazwą Zejula 16 listopada 2017 r. (*KE EU/3/10/760*). Wcześniej w marcu 2017 r. produkt leczniczy Zejula został zarejestrowany również na terenie Stanów Zjednoczonych (*FDA Zejula 2017*). Komitet CHMP podjął decyzję o rozszerzeniu wskazania produktu leczniczego Zejula do leczenia zaawansowanego nowo rozpoznanego nisko zróżnicowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w dniu 17 sierpnia 2020 roku (*CHMP Zejula 2020*). Lek ten otrzymał analogiczną rejestrację na terenie Stanów Zjednoczonych 29 kwietnia 2020 r. (*FDA Zejula 2020*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zejula z dnia 6 listopada 2020 r. (*ChPL Zejula 2020*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Zejula (niraparyb) .

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1235/001 EU/1/17/1235/002 EU/1/17/1235/003
	Data	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 16 listopada 2017 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 6 listopada 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne środki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XX54
	Dostępne preparaty	Zejula 100 mg kapsułki twarde
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, które odgrywają rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach <i>in vitro</i> 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 (<i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>). Przeprowadzono badania surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania przeszczepianego ortotopowo i hodowanego u myszy po

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

pobranu ksenograftu nowotworu od dawcy ludzkiego (PDX). Wykazano, że niraparyb hamuje wzrost nowotworów z mutacją *BRCA1* i *BRCA2*, z mutacją *BRCA* typu „dzikiego” z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR) oraz w nowotworach *BRCA* typu „dzikiego” bez wykrywalnego niedoboru HR.

Wchłanianie

Po podaniu niraparybu w pojedynczej dawce 300 mg na czczo u zdrowych osób niraparyb w osoczu wykrywano po 30 minutach od podania, a średnie stężenie maksymalne (C_{max}) wynoszące 804 ng/ml (%CV:50,2%) występowało po około 3 godzinach od podania. Po wielokrotnym podaniu doustnym dawek niraparybu od 30 mg do 400 mg raz na dobę, obserwowano 2-3 krotną kumulację leku.

Ekspozycja ogólnoustrojowa (C_{max} i AUC) dla niraparybu zwiększa się proporcjonalnie do dawki w zakresie 30-400 mg. Biodostępność bezwzględna niraparybu wynosi około 73%, co wskazuje na minimalny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej niraparybu, zmienność osobniczą biodostępności oszacowano współczynnikiem zmienności (ang. *coefficient of variation*, CV) wynoszącym 31%.

Po podaniu z pokarmem wysokotłuszczowym nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki niraparybu w dawce 300 mg.

Dystrybucja

Niraparyb wiąże się w umiarkowanym stopniu (83,0%) z białkami ludzkiego osocza, głównie z albuminą. Na podstawie analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych ocenia się, że pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) niraparybu u pacjentek z chorobą nowotworową (CV 116%) wynosił 1311 l (u pacjenta o masie ciała 70 kg), wskazująca na rozległą dystrybucję leku w tkankach.

Metabolizm

Niraparyb jest metabolizowany głównie przez karboksylesterazy (CE) do głównego nieaktywnego metabolitu M1. W badaniu bilansu leku w organizmie ustalono, że główne metabolity leku w krążeniu ustrojowym to M1 (który powstaje po glukuronidacji M1) i M10.

Eliminacja

Po podaniu doustnym niraparybu w pojedynczej dawce 300 mg średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (t_{1/2}) wynosił 48-51 godzin (około 2 dni). Na podstawie analizy farmakokinetycznych danych populacyjnych u pacjentek z chorobą nowotworową szacuje się, że pozorny całkowity klirens (CL/F) niraparybu wynosi 16,5 l/godzinę (CV 23,4%).

Niraparyb jest głównie wydalany z żółcią i moczem. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg niraparybu znakowanego ¹⁴C, w ciągu 21 dni w moczu i stolcu odzyskano średnio 86,2% (zakres 71-91%) podanej dawki. W moczu odzyskano 47,5% (zakres 33,4-60,2%) a w stolcu 38,8% (zakres 28,3-47,0%) całkowitej radioaktywności dawki. W łącznej analizie próbek z 6-dniowej zbiórki w moczu odzyskano 40,0% dawki (głównie w postaci metabolitów), a w stolcu 31,6 % dawki (głównie w postaci niezmienionego niraparybu).

Szczególne grupy pacjentek

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że u pacjentek z łagodnymi (klirens kreatyniny 60-90 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wystąpiło nieznaczne zmniejszenie klirensu niraparybu, w porównaniu do pacjentek z prawidłową czynnością nerek (7%-17% większa ekspozycja u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i 17%-38% większa ekspozycja u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek). Przyjęto, że różnice w ekspozycji nie wymagają dostosowania dawki. W badaniach klinicznych nie uczestniczyły pacjentki z występującymi przed rozpoczęciem leczenia ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub hemodializowane z powodu schyłkowej niewydolności nerek.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	<p><i>Zaburzenie czynności wątroby</i></p> <p>W badaniu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie danych z prób klinicznych nie stwierdzono wpływu na klirens niraparybu u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby rozpoznanymi przed rozpoczęciem leczenia. Farmakokinetyka niraparybu nie była oceniana u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.</p> <p><i>Wiek, masa ciała i rasa</i></p> <p>W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że zwiększenie masy ciała powoduje zwiększenie objętości dystrybucji. Nie zaobserwowano wpływu masy ciała na klirens niraparybu i ekspozycję całkowitą. Z farmakokinetycznego punktu widzenia nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała.</p> <p>W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że klirens niraparybu zmniejsza się z wiekiem. Przewiduje się, że przeciętna ekspozycja u pacjentki w wieku 91 lat będzie 23% większa, niż u pacjentki w wieku 30 lat. Nie uważa się, by konieczne było dostosowanie dawki ze względu na wiek.</p> <p>Dane w obrębie różnych ras są niewystarczające, aby określić wpływ rasy na farmakokinetykę niraparybu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie prowadzono badań farmakokinetyki niraparybu u dzieci i młodzieży</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. <i>high grade</i>), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny; ▪ w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. <i>high grade</i>), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu w raku jajnika</i></p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę.</p> <p>Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności.</p> <p><i>Pominięcie dawki</i></p> <p>W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna zażyć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><i>Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych</i></p> <p>Na ogół w pierwszej kolejności zaleca się przerwanie leczenia (lecz nie na dłużej niż 28 kolejnych dni), aby uzyskać ustąpienie działań niepożądanych, a następnie wznowienie leczenia w pierwotnej dawce. Jeśli ponownie wystąpią działania niepożądane, zaleca się przerwanie leczenia, a następnie wznowienie go w mniejszej dawce. Jeśli działania niepożądane nadal utrzymują się po 28-dniowej przerwie w leczeniu, zaleca się odstawienie</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

produktu Zejula. Jeśli przerwa w leczeniu i zmniejszenie dawki nie pozwalają na ustąpienie działań niepożądanych, zaleca się odstawienie produktu Zejula.

W tabelach poniżej przedstawiono zalecane metody modyfikacji dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 20. Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Dawka początkowa	200 mg	300 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg na dobę	200 mg na dobę (dwie kapsułki 100 mg)
Drugie zmniejszenie dawki	Odstawienie leku	100 mg na dobę* (jedna kapsułka 100 mg)

* jeśli konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki, do mniej niż 100 mg na dobę, produkt Zejula należy odstawić.

Tabela 21. Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawkowania
Niehematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 w skali CTCAE*, jeśli zastosowanie profilaktyki nie jest możliwe lub gdy działania niepożądane nie ustępują pomimo leczenia.	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego' ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce. <p>Drugi epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni lub do ustąpienia działania niepożądanego; ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce lub odstawić lek.
Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia ≥ 3 w skali CTCAE utrzymujące się przez ponad 28 dni stosowania produktu Zejula w dawce 100 mg na dobę.	Odstawić leczenie.

* CTCAE – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 22 Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawkowania
<p>Podczas leczenia produktem Zejula, zwłaszcza w jego początkowym okresie, obserwowano hematologiczne działania niepożądane. Z tego powodu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się wykonywanie raz w tygodniu pełnej morfologii krwi i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się wykonywanie pełnej morfologii krwi 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>	
<p>Hematologiczne działania niepożądane wymagające przetoczenia krwi lub podania krwiotwórczych czynników wzrostu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości $\leq 10\ 000/\mu\text{l}$, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. Jeśli istnieją inne czynniki ryzyka krwawienia, np. skojarzone leczenie przeciwplatek lub przeciwzakrzepowe, należy rozważyć przerwanie leczenia skojarzonego i (lub) przetoczenie płytek krwi w przypadku małopłytkowości o większej liczbie płytek; ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce.
<p>Liczba płytek krwi $< 100\ 000/\mu\text{l}$</p>	<p>Pierwszy epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwać stosowanie produktu Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w tej samej lub mniejszej dawce w zależności od oceny klinicznej; ▪ jeśli liczba płytek w dowolnym momencie osiągnie wartość $< 75\ 000/\mu\text{l}$, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <p>Drugi epizod:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi raz w tygodniu do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce; ▪ produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba płytek krwi nie powróci do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono już dawkę do 100 mg raz na dobę.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

<p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Liczba neutrofilów < 1 000/μl lub stężenie hemoglobiny < 8 g/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi co tydzień, do czasu gdy liczba neutrofilów powróci do wartości \geq 1 500/μl lub stężenie hemoglobiny \geq 9 g/dl; ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce; ▪ produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba neutrofilów i (lub) stężenie hemoglobiny nie powrócą do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono dawkę do 100 mg raz na dobę.
	<p>Potwierdzone rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS, z ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>) lub ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)</p> <p>Odstawić produkt Zejula.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku (\geq 65 lat). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentek w wieku 75 lat lub starszych.</p> <p><i>Zaburzenie czynności nerek</i></p> <p>Nie jest konieczna dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentek hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność.</p> <p><i>Zaburzenie czynności wątroby</i></p> <p>Nie jest konieczna dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność.</p> <p><i>Pacjentki z wynikiem 2-4 w skali sprawności ECOG</i></p> <p>Brak danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania niraparybu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią</p> <p><u>Hematologiczne działania niepożądane</u></p> <p>U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenię. U pacjentek z mniejszą masą ciała lub mniejszą liczbą płytek krwi na początku leczenia ryzyko wystąpienia małopłytkowości stopnia 3+ może być większe.</p>

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

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.

Jeśli wystąpią ciężkie, utrzymujące się hematologiczne działania niepożądane, w tym pancytopenia, nieustępujące 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 przeciwplatekcyjnym.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

Przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) obserwowano u pacjentek stosujących produkt Zejula w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymywały produkt Zejula przez okres od 0,5 miesiąca do > 4,9 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 i wiele z nich otrzymywało także inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. U niektórych pacjentek uprzednio występowała dysplazja szpiku kostnego.

Jeśli podczas leczenia produktem Zejula zostanie rozpoznany MDS i (lub) AML, należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię przeciwnowotworową.

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy. Produkt Zejula można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze należy kontrolować przynajmniej co tydzień, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia, i w regularnych odstępach czasu w dalszym toku terapii. U niektórych pacjentek można rozważyć kontrolę ciśnienia tętniczego w warunkach domowych, z zaleceniem powiadomienia lekarza w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również dostosować 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 dostosowywano dawkę produktu Zejula. Produkt Zejula należy odstawić w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienia tętniczego nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) u pacjentów przyjmujących produkt Zejula. PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się szybko występującymi objawami, takimi jak napady drgawkowe, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotą korową, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Diagnoza PRES wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI).

W razie wystąpienia PRES, zaleca się przerwanie stosowania produktu Zejula i leczenie poszczególnych objawów, w tym nadciśnienia tętniczego. Bezpieczeństwo ponownego wdrożenia leczenia produktem Zejula u pacjentów, u których wystąpił wcześniej PRES, nie zostało ustalone.

Ciąża, antykoncepcja

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>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 ciążowy.</p>
	<p><u>Laktoza</u> 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.</p>
	<p><u>Tartrazyna (E 102)</u> Produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne</p>
	<p>Leczenie produktem Zejula powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych.</p>

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Zejula w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia nie jest obecnie objęty finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (*MZ 21/12/2020*). Niraparyb w sierpniu 2020 r. otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczącą indywidualnej refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną (*AOTMiT 164/2020*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) nie podlegał ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w danym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Zejula w leczeniu zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (C56, C57.0, C48) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Znaleziono informacje o rekomendacjach będących w trakcie przygotowania na stronach internetowych agencji SMC, CADTH i NICE. Na stronie *National Institute for Health and Care Excellence* opublikowano dokument oczekujący na akceptację konsultantów, w którym wydano pozytywną rekomendację dla niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny. Finasowanie technologii będzie możliwe wyłącznie wg określonych kryteriów kwalifikacji pacjentów w ramach funduszu Cancer Drug Fund oraz pod warunkiem obniżenia ceny. Eksperti NICE nie rekomendują rutynowego stosowania niraparybu, lecz jedynie jako jedną z możliwości leczenia,

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ze względu na dużą niepewność obliczeń wskaźnika ICER dla niraparybu w porównaniu do rutynowej obserwacji pacjentek (*NICE Zejula 2021*).

Wyniki wyszukiwania rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2021 r.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Zejula we wnioskowanym wskazaniu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	-	-	Rekomendacja jest obecnie w trakcie przygotowania. Nie określono przewidywanego czasu publikacji rekomendacji.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	-	-	-
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	16.10.2020 r.	-	Lek wyłączony z oceny w danym wskazaniu ze względu na trwającą ocenę NICE.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	-	-	Rekomendacja jest obecnie w trakcie przygotowania. Nie określono przewidywanego czasu publikacji rekomendacji.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	-	-	-
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	-	-	Rekomendacja jest obecnie w trakcie przygotowania. Przewidywana data publikacji rekomendacji: II kwartał 2021 r.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	-	-	Rekomendacja jest obecnie w trakcie przygotowania. Opublikowano dokument z rekomendacją pozytywną, oczekujący na akceptację konsultantów (<i>NICE Zejula 2021</i>). Przewidywana data publikacji rekomendacji: 10 lutego 2021 r.
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	-	-	-
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	-	-	-
Europa	<i>European Network for Health</i>	-	-	-

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	<i>Technology Assessment</i> (EUnetHTA)			

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Spośród terapii zalecanych według polskich wytycznych (oraz refundowanych w Polsce) stosowanych w ramach terapii podtrzymującej po chemioterapii pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika jako komparator dla wnioskowanego leczenia należy rozważyć **bewacyzumab** oraz **obserwację** (brak terapii podtrzymującej). Wytyczne zagraniczne opisują dodatkowo możliwość zastosowania **olaparybu** oraz **bewacyzumabu skojarzonego z olaparybem**.

Bewacyzumab jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego w ściśle określonej subpopulacji chorych z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej: u pacjentek z resztkami > 1 cm po suboptymalnym zabiegu cytoredukcji. Jest on stosowany w skojarzeniu z chemioterapią pooperacyjną, a następnie w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, bez konieczności potwierdzania wystąpienia odpowiedzi na chemioterapię I linii. Decyzja o zastosowaniu bewacyzumabu zapada przez to na wcześniejszym etapie (po operacji, przy decyzji o rodzaju chemioterapii I linii) niż będzie się to działo w przypadku wnioskowanej interwencji (po zakończeniu chemioterapii I linii i potwierdzeniu odpowiedzi całkowitej lub częściowej). Stąd w praktyce klinicznej bewacyzumab nie byłby w stosunku do niraparybu interwencją alternatywną i został przez to odrzucony jako komparator. Podobne podejście odnośnie wyboru bewacyzumabu jako komparatora dla leczenia podtrzymującego olaparybem nowo rozpoznanego raka jajnika zastosowano we wniosku o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Wg przedstawionego tam komentarza eksperta „warunkiem obligatoryjnym przed zastosowaniem bewacyzumabu w ramach terapii konsolidującej jest uprzednia chemioterapia indukująca remisję z zastosowaniem schematu trójlekowego (karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab), z kolei w badaniach dla olaparybu pacjentki stosowały wcześniej chemioterapię dwulekową opartą na pochodnej platyny i taksanie – co oznacza inny punkt startu terapii dla olaparybu i bewacyzumabu”. Analogiczną argumentację

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

można zastosować dla niraparybu. W dokumencie zaznaczono, że „zarówno opinie ekspertów jak i różnice w kryteriach włączenia do programów lekowych wykluczyły ww substancję czynną (bewacyzumab) jako potencjalną technologię alternatywną” i argumentacja ta została uznana za zasadną w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji. (AOTMiT AWA Lynparza 2020).

Terapię **olaparybem** (możliwą do rozważenia w subpopulacji chorych z obecnością mutacji *BRCA*) oraz **olaparybem skojarzonym z bewacyzumabem** należy odrzucić w doborze komparatorów ze względu na brak refundacji w warunkach polskich.

Podsumowując, jako komparatory dla niraparybu uwzględniono **obserwację (brak leczenia podtrzymującego)**.

Tabela 24. Podsumowanie doboru komparatorów.

Komparator	Decyzja (TAK/NIE)	Uzasadnienie
obserwacja (brak leczenia podtrzymującego)	TAK	<ul style="list-style-type: none"> postępowanie zalecane przez polskie[^] i część zagranicznych stowarzyszeń
olaparyb	NIE	<ul style="list-style-type: none"> terapia zalecana przez część zagranicznych (w tym w najnowszych opiniotwórczych wytycznych NCCN) stowarzyszeń <ul style="list-style-type: none"> dotyczy tylko subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i> terapia nierefundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
bewacyzumab	NIE	<ul style="list-style-type: none"> terapia zalecana przez polskie[^] i część zagranicznych (w tym w najnowszych opiniotwórczych wytycznych NCCN) stowarzyszeń terapia refundowana w Polsce w ramach programu lekowego kryteria refundacyjne dla bewacyzumabu obejmują ściśle określoną subpopulację pacjentek, które w ramach programu lekowego mogą otrzymać bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym – decyzja podejmowana jest już na etapie rozpoczynania I linii chemioterapii (nie po jej zakończeniu), a zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym nie wymaga potwierdzenia odpowiedzi na I linię chemioterapii, przez co w praktyce klinicznej lek ten nie byłby terapią alternatywną dla niraparybu bewacyzumab nie został uznany za zasadny komparator w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji dla olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo rozpoznanego raka jajnika (AOTMiT AWA Lynparza 2020)
olaparyb skojarzony z bewacyzumabem	NIE	<ul style="list-style-type: none"> terapia zalecana przez część zagranicznych (w tym w najnowszych opiniotwórczych wytycznych NCCN) stowarzyszeń terapia nierefundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

^ należy zwrócić uwagę, że wytyczne polskie powstały w 2017 r., a zatem przed dopuszczeniem leku Zejula do obrotu w Europie.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*). Ocena terapii onkologicznych w chorobie zaawansowanej uwzględnia wskaźniki odpowiedzi długoterminowej, takie jak przeżycie całkowite (OS) oraz czas do progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*). Wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*). Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić kwestie jakości życia oraz bezpieczeństwo terapii.

Wg Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których celem jest zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu konkretnej technologii medycznej. Wg EMA konieczne jest przedstawienie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). Podczas oceny stabilizacji choroby, rekomenduje się monitorowanie powyższych parametrów co około 3 – 6 miesięcy. U pacjentów podczas leczenia paliatywnego szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę jakości życia oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *patient-related outcomes*) (*EMA 2017*).

Analogicznie, w 2018 roku amerykańska agencja FDA opublikowała dokument stanowiący wytyczne dotyczące punktów końcowych, które powinny być uwzględniane podczas oceny leków przeciwnowotworowych. Wśród punktów końcowych dla leków przeciwnowotworowych wyróżnia się przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia bez choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*, EFS, z ang. *event-free survival*), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji choroby (TTP, z ang. *time to progression*) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Wśród istotnych z punktu widzenia pacjenta punktów końcowych, które powinny być uwzględniane w raportach oceniających efektywność kliniczną technologii medycznych powinno się uwzględnić parametr PROs, jakość życia i bezpieczeństwo (*FDA 2018*).

W przypadku oceny efektywności klinicznej niraparybu przy doborze punktów końcowych należy także uwzględnić moment zastosowania terapii, tj. po wystąpieniu odpowiedzi częściowej lub całkowitej na chemioterapię, w ramach leczenia podtrzymującego. Wobec powyższego ocena efektywności klinicznej niraparybu w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej po

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii powinna obejmować następujące punkty końcowe: **przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia chorych (PROs – punkty końcowe zorientowane na pacjenta) i bezpieczeństwo.**

W analizie ekonomicznej jako jednostkę wyników zdrowotnych należy zastosować lata życia skorygowane o jakość (QALYs, z ang. *quality-adjusted life years*) – miarę efektu zdrowotnego rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zejula w leczeniu zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w ramach programu lekowego. 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 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorosłe pacjentki z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. <i>high grade</i>), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w tym pacjentki po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej ▪ częściowa lub całkowita odpowiedź wg kryteriów RECIST po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjentki z nowotworem we wcześniejszym stopniu zaawansowania klinicznego ▪ brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny ▪ pacjentki z progresującym lub nawrotowym rakiem jajnika
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niraparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niraparyb stosowany w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ najlepsza opieka medyczna w ramach postępowania podtrzymującego +/- placebo (celem zaślepienia aktywnej terapii podtrzymującej) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS) ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ▪ Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST) ▪ Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2) ▪ Jakość życia ▪ Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych ▪ Przeglądy systematyczne oceniające niraparyb stosowany jako leczenie podtrzymujące po 1 linii chemioterapii w raku jajnika 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Zejula w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Zejula w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Zejula jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Zejula w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Zejula. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określane indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

European Society of Medical Oncology (ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
III – prospektywne badania kohortowe	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
IV – retrospektwne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
--	--

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*)

1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe

Kategorie preferencji (*NCCN Categories of Preference*)

Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	

European Society of Medical Oncology i European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO)

Klasyfikacja jakości dowodów naukowych (LoE- *Levels of Evidence*)

I	co najmniej jedno duże RCT o dobrej jakości metodologicznej (nieksie ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy poprawnie przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności
II	małe RCTs lub duże RCT z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analizy takich badań lub meta-analizy z heterogenicznością
III	prospektywne badania kohortowe
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Stopnie rekomendacji (GR- *Grades of Recommendation*)

A	Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącymi korzyściami klinicznymi, silna rekomendacja
B	Silne lub umiarkowanie silne dowody na skuteczność terapii z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, umiarkowana rekomendacja
C	Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści kliniczne nieprzeważające nad ryzykiem niekorzystnych cech terapii (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), terapia opcjonalna
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub na niepożądane skutki terapii, terapia ogółem nierekomendowana
L	Silne dowody przeciwko skuteczności terapii lub na niepożądane skutki terapii, terapia nigdy nie rekomendowana

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Typy rekomendacji (z ang. *Types of Recommendations*)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Pane ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.

Siła rekomendacji (z ang. *Strength of Recommendations*)

Silna	<p>Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) <ul style="list-style-type: none"> ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgodności wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p>Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) <ul style="list-style-type: none"> ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Słaba	<p>Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) <ul style="list-style-type: none"> ▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami ▪ podejrzenie słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>

Jakość dowodów naukowych (z ang. *Rating Strength of Evidence*)

Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Niewystarczająca Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.

National Cancer Institute (NCI)

Siła rodzaju badania (z ang. *Strength of Study Design*)

1	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (RCT)
1i	podwójne zaślepienie
1ii	brak zaślepienia
2	Badanie kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji
3	Serie przypadków i inne rodzaje badań obserwacyjnych
3i	Populacja ogólna, dobór konsekwentny
3ii	Dobór konsekwentny w populacji innej niż ogólna
3iii	Dobór niekonsekwentny lub inne rodzaje badań obserwacyjnych (np. kohortowe, kliniczno-kontrolne)

Siła punktów końcowych (z ang. *Strength of Endpoints*)

A	Zgony ogółem/przeżycie całkowite od określonego momentu
B	Umieralność specyficzna dla danej przyczyny (w tym od określonego momentu)
C	Odpowiednio oceniana jakość życia
D	Niebezpośrednie zastępcze punkty końcowe
Di	Przeżycie bez zdarzenia
Dii	Przeżycie wolne od choroby
Diii	Przeżycie wolne od progresji choroby
Div	Częstość odpowiedzi guza na leczenie

British Gynaecological Cancer Society (BGCS)

Poziom dowodów naukowych (z ang. *Levels of Evidence*)

1++	Wysokiej jakości meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku występowania błędu systematycznego
1+	Właściwie przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku występowania błędu systematycznego
1-	Meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku występowania błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku występowania czynników zakłócających lub wystąpienia błędu systematycznego i wysokie prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2+	Właściwie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku występowania czynników zakłócających lub wystąpienia błędu systematycznego i umiarkowane prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku występowania czynników zakłócających lub wystąpienia błędu systematycznego lub losowości wyników i znaczące ryzyko braku związku przyczynowo-skutkowego
3	Badania nieanalityczne, np. opisy lub serie przypadków klinicznych
4	Opinia eksperta

Stopnie rekomendacji (GoR, z ang. *Grades of Recommendations*)

A	Co najmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione na 1++ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej) Dowody naukowe obejmujące głównie badania ocenione na 1+ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki)
B	Dowody naukowe obejmujące badania ocenione na 2++ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki) Ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych na 1++ lub 1+
C	Dowody naukowe obejmujące badania ocenione na 2+ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki) Ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych na 2++
D	Dowody naukowe ocenione na 3 lub 4 lub Ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych na 2+

Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM)

Siła rekomendacji (SoR, z ang. *Strength of Recommendation*)

A	Dobre dowody naukowe uzasadniające pozytywną rekomendację terapii
B	Umiarkowane dowody naukowe uzasadniające pozytywną rekomendację terapii
C	Słabe dowody naukowe uzasadniające rekomendację
D	Umiarkowane dowody naukowe uzasadniające negatywną rekomendację terapii
E	Dobre dowody naukowe uzasadniające negatywną rekomendację terapii

Jakość dowodów naukowych (QoE, z ang. *Quality of Evidence*)

I	Dowody pochodzące z ≥ 1 , odpowiednio randomizowanego badania z grupą kontrolną
II	Dowody pochodzące z ≥ 1 , badania kliniczne o odpowiedniej metodycy, bez randomizacji; z badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferencyjnie prowadzone w > 1 ośrodku); z wielu okresów; oparte na niespodziewanych wynikach z badań bez grupy kontrolnej
III	Dowody w postaci opinii ekspertów, dowody na podstawie doświadczenia klinicznego, badania opisowe, raporty lub komisje ekspertów

Scottish Intercollegiate Network

Poziom dowodów naukowych (z ang. *Levels of Evidence*)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

1++	Wysokiej jakości meta-analazy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku występowania błędu systematycznego
1+	Właściwie przeprowadzone meta-analazy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku występowania błędu systematycznego
1-	Meta-analazy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku występowania błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku występowania czynników zakłócających lub wystąpienia błędu systematycznego i wysokie prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego
2+	Właściwie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku występowania czynników zakłócających lub wystąpienia błędu systematycznego i umiarkowane prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku występowania czynników zakłócających lub wystąpienia błędu systematycznego i znaczące ryzyko braku związku przyczynowo-skutkowego
3	Badania nieanalityczne, np. opisy lub serie przypadków klinicznych
4	Opinia eksperta

Stopnie rekomendacji (GoR, z ang. *Grades of Recommendations*)

A	Co najmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione na 1++ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej) Dowody naukowe obejmujące głównie badania ocenione na 1+ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki)
B	Dowody naukowe obejmujące badania ocenione na 2++ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki) Ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych na 1++ lub 1+
C	Dowody naukowe obejmujące badania ocenione na 2+ (bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólnie spójne wyniki) Ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych na 2++
D	Dowody naukowe ocenione na 3 lub 4 lub Ekstrapolowane wyniki z badań ocenionych na 2+

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10.2 Klasyfikacja raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według ICD-11

Kody rozpoznawania raków jajnika, jajowodu i otrzewnej w klasyfikacji ICD-11 zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów nabłonkowych jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-11 2018).

ICD-11	Rozpoznanie
2C73.0 Raki jajnika	
2C73.00	Gruzołakorak jasnokomórkowy jajnika
2C73.01	Gruzołakorak endometrioidalny jajnika
2C73.02	Gruzołakorak surowiczny jajnika o niskim stopniu złośliwości
2C73.03	Gruzołakorak surowiczny jajnika o wysokim stopniu złośliwości
2C73.04	Gruzołakorak śluzowy jajnika
2C73.0Y	Inne określone raki jajnika
2C73.0Z	Raki jajnika, nieokreślone
2C74 Nowotwory złośliwe jajowodu	
2C74.0	Gruzołakorak jajowodu
2C74.Y	Inne określone nowotwory złośliwe jajnika
2C51 Nowotwory złośliwe otrzewnej	
2C51.0	Gruzołakorak otrzewnej
2C51.1	Torbielowaty, śluzowy lub surowiczny rak otrzewnej
2C51.Y	Inne określone nowotwory złośliwe otrzewnej
2C52 Nowotwory złośliwe sieci większej i sieci mniejszej	
2C52.0	Torbielowaty, śluzowy lub surowiczny rak sieci większej i sieci mniejszej
2C52.Y	Inne określone nowotwory złośliwe sieci większej i sieci mniejszej
2C53 Nowotwory złośliwe obejmujące nakładające się obszary przestrzeni zaotrzewnowej, otrzewnej oraz sieci większej i sieci mniejszej	
2C53.0	Gruzołakorak obejmujący nakładające się obszary przestrzeni zaotrzewnowej, otrzewnej oraz sieci większej i sieci mniejszej
2C53.0	Inne określone nowotwory złośliwe obejmujące nakładające się obszary przestrzeni zaotrzewnowej, otrzewnej oraz sieci większej i sieci mniejszej

Dodatkowo dla gruczołakoraków jasnokomórkowych i endometrialnych rozpoznanie można uzupełnić kodem odpowiadającym charakterystyce histopatologicznej guza. Kody te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca charakterystyki histopatologicznej raka jajnika (ICD-11 2018).

ICD-11	Dodatkowy kod	Rozpoznanie
2C73.00	XH2Q13	Gruzołakorakowłóknik jasnokomórkowy jajnika

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ICD-11	Dodatkowy kod	Rozpoznanie
2C73.01	XH6YS0	Guczolakorak jasnokomórkowy mezonefroidalny
	XH9508	Guczolakorak endometrioidalny jajnika, typ z komórek rzęskowych
	XH0718	Guczolakorak endometrioidalny jajnika, typ wydzielniczy
	XH0SD2	Guczolakorak endometrioidalny jajnika, bliżej nieokreślony

Ponadto w klasyfikacji ICD-11 rozpoznanie można dodatkowo uzupełnić kodem odpowiadającym szczegółowemu umiejscowieniu guza. W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące kodów ICD-11 związanych z lokalizacją nowotworu.

Tabela 28. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca lokalizacji raka jajnika (ICD-11 2018)

Dodatkowy kod	Lokalizacja nowotworu
Raki jajnika, nowotwory złośliwe jajowodu	
XK9J	Obustronna
XK8G	Lewostronna
XK9K	Prawostronna
XK70	Jednostronna, nieokreślona
XK6G	Strona nieokreślona
Nowotwory złośliwe otrzewnej, nowotwory złośliwe sieci większej i sieci mniejszej i nowotwory złośliwe obejmujące nakładające się obszary przestrzeni zaotrzewnowej, otrzewnej oraz sieci większej i sieci mniejszej	
XA0KZ0	Otrzewna
XA6S21	Przestrzeń zaotrzewnowa
XA43V8	Krezka
XA6DF7	Sieć większa, sieć mniejsza
XA46W1	Krezka wyrostka robaczkowego
XA4QM7	Krezka okrężnicy

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10.3 Szczegółowe dane dotyczące obciążenia społecznego i ekonomicznego

Tabela 29. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).

Rok	Rozpoznanie	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	C.56	214068	9663
	C.57	4860	224
	C.48	12587	629
	Suma*	231515	10516
2018	C.56	203791	8804
	C.57	5276	244
	C.48	10837	540
	Suma*	219904	9588
2017	C.56	197921	8783
	C.57	4126	171
	C.48	11958	551
	Suma*	214005	9505
2016	C.56	201673	8696
	C.57	4949	214
	C.48	11848	517
	Suma*	218470	9427
2015	C.56	189980	8275
	C.57	5338	244
	C.48	9815	445
	Suma*	205133	8964
2014	C.56	195274	8455
	C.57	4844	216
	C.48	8394	376
	Suma*	208512	9047
2013	C.56	188824	8089
	C.57	5023	217
	C.48	13030	540
	Suma*	206877	8846
2012	C.56	185182	8056
	C.57	4483	216
	C.48	8698	361

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
	Suma*	198363	8633

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 30. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57, C.48 (ZUS 2020).

Rok	Rozpoznanie	pierwszorazowe				ponowne			
		ogółem	mężczyźni^	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni^	kobiety	nieustalona płeć
2019	C.56	515	-	513	2	156	-	155	1
	C.57	13	-	13	-	2	-	2	-
	C.48	22	10	12	-	11	5	5	1
	Suma*	550	10	538	2	169	5	162	2
2018	C.56	489	-	488	1	160	-	159	1
	C.57	8	-	8	-	4	-	4	-
	C.48	26	9	17	-	11	4	7	-
	Suma*	523	9	513	1	175	4	170	1
2017	C.56	451	-	450	1	148	-	148	-
	C.57	8	-	8	-	3	-	3	-
	C.48	27	12	14	1	11	5	6	-
	Suma*	486	12	472	2	162	5	157	0
2016	C.56	478	1	475	2	133	-	133	-
	C.57	14	-	14	-	3	-	3	-
	C.48	15	8	7	-	3	-	3	-
	Suma*	507	9	496	2	139	0	139	0
2015	C.56	423	-	423	-	124	-	124	-
	C.57	7	-	7	-	5	-	5	-
	C.48	14	7	7	-	14	8	6	-
	Suma*	444	7	437	0	143	8	135	0
2014	C.56	438	-	437	1	126	-	125	1
	C.57	10	-	10	-	1	-	1	-
	C.48	19	10	9	-	6	5	1	-
	Suma*	467	10	456	1	133	5	127	1
2013	C.56	368	-	367	1	102	-	102	-
	C.57	9	-	9	-	1	-	1	-
	C.48	26	18	8	-	5	4	1	-
	Suma*	403	18	384	1	108	4	104	0
2012	C.56	341	1	339	1	bd.	bd.	bd.	bd.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	pierwszorazowe				ponowne			
		ogółem	mężczyźni [^]	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni [^]	kobiety	nieustalona płeć
2011	C.57	7	-	7	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	16	10	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	364	11	352	1	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.56	291	-	291	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	8	-	8	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	15	10	5	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	314	10	304	0	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] według danych źródłowych część orzeczeń dotyczy mężczyzn, przeważnie z rozpoznaniem raka otrzewnej; nie wyjaśniono, dlaczego część orzeczeń dotyczy mężczyzn z rozpoznaniem raka jajnika. Prawdopodobnie odnosi się to do osób po zmianie płci lub osób z zaburzeniami rozwoju płci.

Tabela 31. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).

Rok	Rozpoznanie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
ogółem									
2019	C.56	300	-	292	8	515	-	504	11
	C.57	6	-	6	-	7	-	7	-
	C.48	13	3	9	1	32	15	16	1
	Suma*	319	3	307	9	554	15	527	12
2018	C.56	319	-	308	11	575	-	567	8
	C.57	8	-	8	-	13	-	13	-
	C.48	21	8	12	1	33	17	16	-
	Suma*	348	8	328	12	621	17	596	8
2017	C.56	336	1	331	4	632	-	622	10
	C.57	7	1	6	-	11	-	11	-
	C.48	15	3	12	-	35	22	13	-
	Suma*	358	5	349	4	678	22	646	10
2016	C.56	396	-	388	8	633	-	626	7
	C.57	6	-	6	-	19	-	19	-
	C.48	21	10	10	1	33	18	14	1
	Suma*	423	10	404	9	685	18	659	8
2015	C.56	393	1	385	7	673	2	662	9
	C.57	12	1	11	-	18	1	17	-

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Pierwszorazowe				Ponowne				
		Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	
2014	C.48	19	5	14	-	53	31	19	3	
	Suma*	424	7	410	7	744	34	698	12	
	C.56	419	-	412	7	719	1	715	3	
	C.57	11	-	11	-	12	-	12	-	
2013	C.48	32	21	11	-	46	26	18	2	
	Suma*	462	21	434	7	777	27	745	5	
	C.56	408	-	404	4	693	-	689	4	
	C.57	11	-	10	1	17	-	16	1	
2012	C.48	26	10	15	1	42	25	16	1	
	Suma*	445	10	429	6	752	25	721	6	
	C.56	385*	1*	377*	7*	bd.	bd.	bd.	bd.	
	C.57	6*	0*	6*	0*	bd.	bd.	bd.	bd.	
2011	C.48	16*	10*	5*	1*	bd.	bd.	bd.	bd.	
	Suma*	407	11	388	8	bd.	bd.	bd.	bd.	
	C.56	364*	0*	360*	4*	bd.	bd.	bd.	bd.	
	C.57	9*	0*	9*	0*	bd.	bd.	bd.	bd.	
2019	C.48	16*	11*	5*	0*	bd.	bd.	bd.	bd.	
	Suma*	389	11	374	4	bd.	bd.	bd.	bd.	
	niezdolność do samodzielnej egzystencji									
	C.56	90	-	85	5	225	-	215	10	
2018	C.57	2	-	2	-	3	-	3	-	
	C.48	3	-	3	-	14	8	6	-	
	Suma*	95	0	90	5	242	8	224	10	
2017	C.56	100	-	96	4	243	-	236	7	
	C.57	1	-	1	-	3	-	3	-	
	C.48	5	2	3	-	10	4	6	-	
	Suma*	106	2	100	4	256	4	245	7	
2016	C.56	115	1	113	1	265	-	257	8	
	C.57	1	-	1	-	2	-	2	-	
	C.48	4	-	4	-	18	10	8	-	
	Suma*	120	1	118	1	285	10	267	8	
2015	C.56	141	-	134	7	262	-	256	6	
	C.57	2	-	2	-	8	-	8	-	
	C.48	4	1	3	-	11	6	5	-	

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
	Suma*	147	1	139	7	281	6	269	6
2015	C.56	125	-	120	5	284	1	279	4
	C.57	3	-	3	-	4	-	4	-
	C.48	7	1	6	-	13	8	4	1
	Suma*	135	1	129	5	301	9	287	5
2014	C.56	147	-	143	4	286	-	283	3
	C.57	6	-	6	-	7	-	7	-
	C.48	12	9	3	-	16	8	6	2
	Suma*	165	9	152	4	309	8	296	5
2013	C.56	112	-	111	1	279	-	276	3
	C.57	3	-	2	1	7	-	6	1
	C.48	7	2	5	-	11	6	4	1
	Suma*	122	2	118	2	297	6	286	5
2012	C.56	99	-	97	2	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	9	6	2	1	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	108	6	99	3	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	93	-	90	3	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	4	-	4	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	7	5	2	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	104	5	96	3	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy									
2019	C.56	181	-	179	2	168	-	167	1
	C.57	3	-	3	-	3	-	3	-
	C.48	10	3	6	1	13	5	7	1
	Suma*	194	3	188	3	184	5	177	2
2018	C.56	185	-	178	7	209	-	208	1
	C.57	5	-	5	-	6	-	6	-
	C.48	16	6	9	1	14	8	6	-
	Suma*	206	6	192	8	229	8	220	1
2017	C.56	195	-	192	3	230	-	228	2
	C.57	6	1	5	-	4	-	4	-
	C.48	10	3	7	-	13	9	4	-
	Suma*	211	4	204	3	247	9	236	2

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
2016	C.56	222	-	221	1	231	-	230	1
	C.57	4	-	4	-	5	-	5	-
	C.48	16	9	6	1	18	11	6	1
	Suma*	242	9	231	2	254	11	241	2
2015	C.56	221	1	218	2	246	-	241	5
	C.57	7	1	6	-	10	1	9	-
	C.48	10	3	7	-	30	18	10	2
	Suma*	238	5	231	2	286	19	260	7
2014	C.56	244	-	241	3	269	-	269	-
	C.57	5	-	5	-	3	-	3	-
	C.48	18	11	7	-	24	15	9	-
	Suma*	267	11	253	3	296	15	281	0
2013	C.56	258	-	255	3	278	-	277	1
	C.57	6	-	6	-	8	-	8	-
	C.48	17	6	10	1	23	15	8	-
	Suma*	281	6	271	4	309	15	293	1
2012	C.56	240	1	234	5	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	5	-	5	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	5	4	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	250	5	240	5	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	244	-	243	1	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	4	-	4	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	8	5	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	256	5	250	1	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy									
2019	C.56	29	-	28	1	122	-	122	-
	C.57	1	-	1	-	1	-	1	-
	C.48	-	-	-	-	5	2	3	-
	Suma*	30	0	29	1	128	2	126	0
2018	C.56	34	-	34	-	123	-	123	-
	C.57	2	-	2	-	4	-	4	-
	C.48	-	-	-	-	9	5	4	-
	Suma*	36	0	36	0	136	5	131	0
2017	C.56	26	-	26	-	137	-	137	-

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
2019	C.57	-	-	-	-	5	-	5	-
	C.48	1	-	1	-	4	3	1	-
	Suma*	27	0	27	0	146	3	143	0
2016	C.56	33	-	33	-	140	-	140	-
	C.57	-	-	-	-	6	-	6	-
	C.48	1	-	1	-	4	1	3	-
	Suma*	34	0	34	0	150	1	149	0
2015	C.56	47	-	47	-	143	1	142	-
	C.57	2	-	2	-	4	-	4	-
	C.48	2	1	1	-	10	5	5	-
	Suma*	51	1	50	0	157	6	151	0
2014	C.56	28	-	28	-	164	1	163	-
	C.57	-	-	-	-	2	-	2	-
	C.48	2	1	1	-	6	3	3	-
	Suma*	30	1	29	0	172	4	168	0
2013	C.56	38	-	38	-	136	-	136	-
	C.57	2	-	2	-	2	-	2	-
	C.48	2	2	-	-	8	4	4	-
	Suma*	42	2	40	0	146	4	142	0
2012	C.56	46	-	46	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	1	-	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	2	-	2	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	49	0	49	0	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	27	-	27	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	1	-	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	29	1	28	0	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] według danych źródłowych część orzeczeń dotyczy mężczyzn, przeważnie z rozpoznaniem raka otrzewnej; nie wyjaśniono, dlaczego część orzeczeń dotyczy mężczyzn z rozpoznaniem raka jajnika. Prawdopodobnie odnosi się to do osób po zmianie płci lub osób z zaburzeniami rozwoju płci.

Tabela 32. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2020).

Rok	Rozpoznanie	Razem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
2019	C.56	11	-	11	-
	C.57	-	-	-	-

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Razem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
	C.48	3	1	2	-
	Suma*	14	1	13	0
2018	C.56	7	-	7	-
	C.57	-	-	-	-
	C.48	3	-	3	-
	Suma*	10	0	10	0
	C.56	8	-	8	-
2017	C.57	-	-	-	-
	C.48	5	2	3	-
	Suma*	13	2	11	0
2016	C.56	11	-	11	-
	C.57	-	-	-	-
	C.48	2	1	1	-
	Suma*	13	1	12	0
2015	C.56	11	-	11	-
	C.57	-	-	-	-
	C.48	2	-	2	-
	Suma*	13	0	13	0
2014	C.56	13	1	11	1
	C.57	-	-	-	-
	C.48	4	2	2	-
	Suma*	17	3	13	1
2013	C.56	14	-	14	-
	C.57	-	-	-	-
	C.48	3	1	2	-
	Suma*	17	1	16	0
2012	C.56	20	-	18	2
	C.57	-	-	-	-
	C.48	3	-	3	-
	Suma*	23	0	21	2
2011	C.56	12	-	11	1
	C.57	1	-	1	-
	C.48	3	2	1	-
	Suma*	16	2	13	1

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

-
- [^] według danych źródłowych część orzeczeń dotyczy mężczyzn, przeważnie z rozpoznaniem raka otrzewnej; nie wyjaśniono, dlaczego część orzeczeń dotyczy mężczyzn z rozpoznaniem raka jajnika. Prawdopodobnie odnosi się to do osób po zmianie płci lub osób z zaburzeniami rozwoju płci.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (MZ 21/12/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Leki refundowane w ramach programu lekowego B.50. i B.80.								
<i>Bevacizumabum</i>	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1095.0, Leki przeciwciała monoklonalne- be-wacyzumab	1171,80	1230,39	658,26	<1>B.4.; <2>B.50.	bezpłatny	0
<i>Bevacizumabum</i>	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1095.0, Leki przeciwciała monoklonalne- be-wacyzumab	4687,20	4921,56	2633,05	<1>B.4.; <2>B.50.	bezpłatny	0
<i>Bevacizumabum</i>	Mvasi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1095.0, Leki przeciwciała monoklonalne- be-wacyzumab	2507,67	2633,05	2633,05	B.4.; B.50.	bezpłatny	0
<i>Bevacizumabum</i>	Mvasi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1095.0, Leki przeciwciała monoklonalne- be-wacyzumab	626,92	658,27	658,26	B.4.; B.50.	bezpłatny	0
<i>Olaparibum</i>	Lynparza, kapsułki twarde, 50 mg	1149.0, Olaparib	21172,32	22230,94	22230,94	B.80.	bezpłatny	0
Leki refundowane w ramach chemioterapii								

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Bleomycini sulphas</i>	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	16,35	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml							
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	16,35	C.6.	bezpłatny	0
<i>Chlorambucilum</i>	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	1099.0, Chlorambucilum	205,25	215,51	215,51	C.8.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 1 mg/ml							
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań, 1 g							
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 500 mg							
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord,	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml							
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	C.23.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid-Ebewe, koncentrat do	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg							
<i>Etoposidum</i>	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	5 Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	14,47	15,19	15,19	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny	0
<i>Fluorouracilum</i>	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1018.0, Fluorouracilum	3,02	3,17	3,17	C.26.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg							
<i>Gemcitabinum</i>	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2000 mg	1020.0, Gemcitaninum	205,20	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny	0
<i>Idarubicini hydrochloridum</i>	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1022.0, Idarubicinum	739,47	776,44	776,44	C.30.	bezpłatny	0
<i>Idarubicini hydrochloridum</i>	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1022.0, Idarubicinum	396,28	416,09	416,09	C.30.	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny	0
<i>Irinotecani hydrochloridum trihydricum</i>	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny	0
<i>Melphalanum</i>	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	1098.0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	C.39.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 100 mg/ml							
<i>Methotrexatum</i>	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml							
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny	0

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
<i>Paclitaxelum</i>	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
<i>Tamoxifenum</i>	Nolvadex D, tabl. powł., 20 mg	1036.0, Tamoxifenum	14,58	15,31	15,31	C.52.	bezpłatny	0
<i>Tamoxifenum</i>	Tamoxifen-EGIS, tabl., 20 mg	1036.0, Tamoxifenum	9,88	10,37	10,37	C.52.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	C.57.1.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	1038.2, Topotecanum p.o.	1458,00	1530,90	1530,90	C.57.1.	bezpłatny	0

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1038.1, Topotecanum inj.	140,40	147,42	147,42	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Topotecanum</i>	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	136,08	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	204,12	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Navirel, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbinum</i>	Neocitec, koncentrat do	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml							
<i>Vinorelbium</i>	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbium inj	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbium</i>	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbium inj	21,60	-22,68	22,68	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbium</i>	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1042.1, Vinorelbium inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbium</i>	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1042.2, Vinorelbium p.o.	129,60	136,08	136,08	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbium</i>	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1042.2, Vinorelbium p.o.	194,40	204,12	204,12	C.63.	bezpłatny	0
<i>Vinorelbium</i>	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1042.2, Vinorelbium p.o.	518,40	544,32	544,32	C.63.	bezpłatny	0

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 34. Aktualnie obowiązujący program lekowy: B.50. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48) (MZ 21/12/2020).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja; wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach); 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna; 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; 7) wskaźniki koagulacyjne: 	<p>1. Karboplatyna z paklitakselem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1; 2) paklitaksel 175 mg/m^2 – dzień 1; <p>Rytm: co trzy tygodnie. 6 cykli.</p> <p>2. Bewacyzumab- 7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut- dzień 1</p> <p>Rytm: co 3 tygodnie. 18 cykli</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chore będą otrzymywać bewacyzumab w skojarzeniu z 3-tygodniowymi cyklami chemioterapii (maksymalnie 6 cykli). 2) Po zakończeniu chemioterapii leczenie będzie kontynuowane w 3-tygodniowych cyklach do wyczerpania 18 cykli leczenia bewacyzumabem lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowanych działań niepożądanych (w zależności od tego, co wystąpi pierwsze). 3) W przypadku konieczności zakończenia chemioterapii lub jednego z jej składników przed ukończeniem 6 cykli leczenia bewacyzumabem można kontynuować według zasad opisanych w punkcie 2. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 5) oznaczenie czasu kaolinowokefalinowego (APTT); 6) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT); 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) badanie ogólne moczu; 9) próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 10) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 11) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu obrazowania przerzutów do OUN; 12) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy; 13) elektrokardiogram (EKG);

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
a) czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) w zakresie wartości prawidłowych, b) czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w zakresie wartości prawidłowych; 8) wskaźniki czynności wątroby i nerek: a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, c) stężenie kreatyniny w granicach normy, 9) wykluczenie ciąży; 10) brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatiną oraz paklitakselem; 11) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu, którymi są: a) zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia, b) czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, c) niestabilne nadciśnienie tętnicze, d) niestabilna choroba niedokrwienna serca, e) naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, f) wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, g) stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,	4) Bewacyzumab będzie podawany od pierwszego cyklu chemioterapii lub od drugiego cyklu w przypadku kiedy chemioterapia zostanie rozpoczęta przed upływem 28 dni od poważnego zabiegu operacyjnego. 5) W przypadku konieczności przerwania leczenia karboplatiną lek ten można zastąpić cisplatiną i kontynuować leczenie. 6) W przypadku konieczności wtórnego zabiegu operacyjnego, zabieg można wykonać nie wcześniej niż 28 dni od podania bewacyzumabu a wznowienie leczenia bewacyzumabem nie może rozpocząć się wcześniej niż 28 dni po zabiegu operacyjnym. 7) Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.	14) pomiar ciśnienia tętniczego; 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. Pooperacyjne (przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy należy wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie po operacji, ale nie później niż 2 tygodnie po rozpoczęciu chemioterapii. Celem wstępnych badań obrazowych jest umożliwienie późniejszego monitorowania progresji choroby. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia: a) kreatyniny, b) bilirubiny – w surowicy; c) APTT i PT lub INR; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 4) badanie ogólne moczu; 5) pomiar ciśnienia tętniczego; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się co 3 tygodnie lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia bewacyzumabem:

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> h) stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych) i) niegojące się rany, j) białkomocz, k) nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. 		<ul style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych.
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p>		
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>		<p>Badania tomografii komputerowej wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) po zakończeniu chemioterapii; 2) w trakcie leczenia bewacyzumabem: nie rzadziej niż co 24 tygodnie; 3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby; 4) zawsze przy wzroście stężenia CA125 powyżej dwukrotnej wartości nadiru; 5) zawsze w przypadku wskazań klinicznych.
<p>1.3. Kryteria wyłączenia z programu:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na bewacyzumab; 2) podanie 18 cykli leczenia bewacyzumabem; 3) progresja choroby w trakcie leczenia; 4) długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO; 5) utrzymujące się pogorszenie sprawności ogólnej. 		<p>Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 3 cykle leczenia.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p>
<p>4. Monitorowanie realizacji programu:</p>		
		<p>Prezes NFZ prowadzi rejestr pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dostępny za pomocą aplikacji internetowej.</p>

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 35. Aktualnie obowiązujący program lekowy: B.80. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) (MZ 21/12/2020).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 2) obecność mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej); 3) chore platynowrażliwe (nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); 4) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę); 5) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST); 6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG; 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; b) liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 10⁹/l; c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 10⁹/l; d) liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 10⁹/l; 9) wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta); 	<p>Leczenie olaparybem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka olaparybu wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie olaparybem nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u> Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.</p> <p>Zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, można rozważyć jej zmniejszenie do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p><u>Sposób podawania</u> Olaparyb jest przeznaczony do podawania doustnego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia olaparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST): <ol style="list-style-type: none"> a) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 5) test ciążowy (u kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego); 6) oznaczenie stężenia CA125; 7) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>2. Monitorowanie leczenia olaparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny; b) bilirubiny;

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparagino- wej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie gór- nej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzu- tami do wątroby); c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górną granicy normy; 10) wykluczenie ciąży.	Olaparyb należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po po- siłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie go- dziny od przyjęcia leku. Modyfikacje dawkowania oraz rytmu podawania leków zgod- nie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktów Lecz- niczych.	3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 4) inne badanie w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się co 1 miesiąc. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia olaparybem: 1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu ma- gnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycz- nego wykonuje się: 1) w trakcie leczenia olaparybem, nie rzadziej niż co 3 miesiące; 2) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach- przekraczającym 2- krotną wartości nadiru (u chorych z wartością wy- ściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną gra- nicę normy; 3) w razie wskazań klinicznych. Badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 1 mie- siąc. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

1.1. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej (wg RECIST).

1.2. Kryteria wyłączenia z programu:

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;
- progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST);
- długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;
- 4) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku. Leczenie olaparybem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 36. Wnioskowany program lekowy „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej 2) stopień zaawansowania klinicznego według FIGO III lub IV 3) całkowita lub częściowa odpowiedź na pierwszą linię leczenia wg kryteriów RECIST 1.1, w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$, b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$, c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$, d) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$ ($6,3 \text{ mmol/dl}$); 7) wskaźniki czynności wątroby i nerek: 	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Niraparyb – maksymalna całkowita dawka dobową: 300 mg.</p> <p>Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie niraparybem nie później niż 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niraparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) w badaniu tomografii komputerowej miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej. Badanie rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w przypadku wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> d) kreatyniny; e) bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 5) oznaczenie stężenia CA 125; 6) test ciążowy (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego); 7) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<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 asparagino- nowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krot- nie górnej granicy normy (w przypadku obecno- ści przerzutów do wątroby aktywność nieprze- kraczająca 5-krotnie górnej granicy normy),</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krot- nie górnej granicy normy</p> <p>8) wykluczenie ciąży.</p>		<p>2. Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; zaleca się kontrolę raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc i w razie konieczności modyfikację dawkowa- nia 2) oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> a) kreatyniny b) bilirubiny; 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT) 4) oznaczenie stężenia CA125 5) inne badanie w razie wskazań klinicznych.
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pa- cjentki, które były leczone niraparybem w ramach innego spo- sobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpo- częcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.</p>		<p>Badania wykonuje się nie rzadziej niż 1 raz w miesiącu.</p>
<p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z programu:</p>		<p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia CA125 co 1 miesiąc, lub w przy- padku podejrzenia progresji choroby nowotworowej; 2) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu ma- gnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 3) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w od- stępie co najmniej 1 tygodnia - przekraczającym 2- krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wy- ściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy: badanie tomografii komputerowej lub

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnico- wanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na po- chodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1); 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na niraparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją; 3) wystąpienie nietolerancji leku mimo zastosowania maksymalnej redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 4) działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC utrzymujące się przez ponad 28 dni; 5) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku. 		<p>rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>).....	16
Tabela 2. Podstawowe cechy raka jajnika typu I i II (<i>Torre 2018, Vang 2009</i>).....	18
Tabela 3. Cechy uwzględnione w indeksie RMI (za: <i>PTGO 2017</i>).....	22
Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO (<i>FIGO 2018</i>).....	24
Tabela 5. Wskaźniki przeżyć 1-rocznych i 5-letnich u pacjentek z rakiem jajnika w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (za: <i>Cancer Research UK 2019</i>).....	25
Tabela 6. Zachorowania na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2017 roku w Polsce (<i>Didkowska 2019</i>).....	30
Tabela 7. Zgony na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2017 roku w Polsce (<i>Didkowska 2019</i>).....	30
Tabela 8 Schematy chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (<i>PTOK 2013</i>).....	37
Tabela 9 Schematy chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania (<i>PTGO 2017</i>).....	40
Tabela 10. Schematy chemioterapii zalecane w pierwotnym leczeniu systemowym niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego o stopniu zróżnicowania G2/3 oraz raka jasnokomórkowego [^] i mięsakoraka [^] (<i>NCCN 2021</i>).....	41
Tabela 11. Schematy chemioterapii dożylniej rekomendowane w leczeniu zaawansowanego raka jajnika (<i>FIGO 2018</i>).....	47
Tabela 12. Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii podtrzymującej po chemioterapii zaawansowanego nowo rozpoznanego raka jajnika.....	55
Tabela 13 Koszty leczenia w ramach programów lekowych B.50. i B.80. rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2017-2019 (<i>NFZ 2020</i>).....	63
Tabela 14 Dane dotyczące kosztów bezpośrednich leczenia pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika (C.56) (<i>Nojszewska 2016</i>).....	64
Tabela 15 Dane dotyczące kosztów pośrednich leczenia pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika (C.56) (<i>Nojszewska 2016</i>).....	64
Tabela 16 Wydatki ZUS na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z nowotworem jajnika (<i>Nojszewska 2016</i>).....	66
Tabela 17 Dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne utracone na skutek nowotworu jajnika (<i>Nojszewska 2016</i>).....	67
Tabela 18. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb) [^]	71
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Zejula (niraparyb).....	74
Tabela 20. Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych.....	77

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 21. Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych.....	77
Tabela 22 Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych.....	78
Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Zejula we wnioskowanym wskazaniu.	83
Tabela 24. Podsumowanie doboru komparatorów.	86
Tabela 25. Kryteria PICOS.	90
Tabela 26. Klasyfikacja Statystyczna Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 złośliwych nowotworów nabłonkowych jajnika, jajowodu i otrzewnej (<i>ICD-11 2018</i>).	100
Tabela 27. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca charakterystyki histopatologicznej raka jajnika (<i>ICD-11 2018</i>).	100
Tabela 28. Klasyfikacja ICD-11 dotycząca lokalizacji raka jajnika (<i>ICD-11 2018</i>).	101
Tabela 29. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (<i>ZUS 2020</i>).	102
Tabela 30. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57, C.48 (<i>ZUS 2020</i>).	103
Tabela 31. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (<i>ZUS 2020</i>).	104
Tabela 32. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (<i>ZUS 2020</i>).	108
Tabela 33. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (<i>MZ 21/12/2020</i>).	111
Tabela 34. Aktualnie obowiązujący program lekowy: B.50. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48) (<i>MZ 21/12/2020</i>).	134
Tabela 35. Aktualnie obowiązujący program lekowy: B.80. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) (<i>MZ 21/12/2020</i>).	137
Tabela 36. Wnioskowany program lekowy „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)”.	140

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Piśmiennictwo

- ACS 2020** American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- ACS 2020a** American Cancer Society. Chemotherapy for Ovarian Cancer. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/treating/chemotherapy.html>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- AHS 2013** Alberta Health Services. EPITHELIAL OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, AND PRIMARY PERITONEAL CANCER. Effective Date: April 2013. Dostęp online pod adresem: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- AOTMiT 164/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 164 z 2020 r. Dostęp online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6867-zlecenie-164-2020>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT AWA Lynparza 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) - Analiza weryfikacyjna. Dostęp online pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AWA/48_OT.4331.8.2020_Lynparza_olaparyb_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- AOTMiT Rekomendacja 41/2020** Rekomendacja nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Dostęp online pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/REK/RP_41_2020_Lynparza.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- ASCO 2020** Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 38. DOI: 10.1200/JCO.20.
- Berek 2017** Berek JS, Friedlander ML, Bast RC. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. Holland-Frei Cancer Medicine, Ninth Edition. DOI: 10.1002/9781119000822.hfcm105
- BGCS 2017** Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. Dostęp online pod adresem: <https://www.bgcs.org.uk/professionals/guidelines-for-recent-publications/>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- BIA Zejula 2020** Kaczor MP, Wieczorek J, Pawlik D, Wójcik R. Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2020.
- Bristow 2002** Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248
- Cancer Research UK 2019** Cancer Research UK. Ovarian cancer survival statistics. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival#ref->
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Chase 2011** Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011 August ; 11(4): 421–431. DOI:10.1586/erp.11.41.
- Chelariu-Raicu 2020** Chelariu-Raicu A, Zibetti Dal Molin G, Coleman RL. The new world of poly-(ADP)-ribose polymerase inhibitors (PARPi) used in the treatment of gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:1–11. DOI:10.1136/ijgc-2020-001789
- Chen 2020a** Chen LM, Berek JS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis. Ostatnia aktualizacja: 2 grudnia 2020 r. Dostęp online w serwisie UpToDate pod adresem: www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Chen 2020b** Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors. Ostatnia aktualizacja: 17 marca 2020 r.. Dostęp online w serwisie UpToDate pod adresem: www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- CHMP Zejula 2020** Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 14-17 September 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-14-17-september-2020>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- ChPL Zejula 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Zejula, ostatnia aktualizacja z dnia 6 listopada 2020 r. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Cieminski 2013** Cieminski A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2013, 11 (3), p. 217–228.
- Colombo 2017** Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul; 27(6): 1134–1140. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001023
- Correa 2012** Correa DD, Hess LM. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 124 (2012) 404–409. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.11.005

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Dhellemmes 2019** Quality of life in home-based cancer patients: A comparative study of chemotherapy administration route. Bull Cancer. 2019 Dec;106(12):1124-1131. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.09.009
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Krajowy Rejestr Nowotworów. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Dostęp online pod adresem: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Didkowska 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. et al. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp online pod adresem: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- EPAR Lynparza 2018** EMA. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation grouped with a variation - Lynparza. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
Data ostaniego dostępu: 27.01.2021 r.
- ESMO 2013** Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt333
- ESMO 2020** ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations. Opublikowane 1 kwietnia 2020 r. Dostęp online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- ESMO-ESGO 2019** Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Annals of Oncology 30: 672–705, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz062
- Faraoni 2018** Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. Cancers (Basel). 2018 Dec; 10(12): 487. DOI: 10.3390/cancers10120487
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/media/71195/download>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- FDA Zejula 2017** FDA. Zejula approval for the maintenance treatment of adult patients with recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in complete or partial
- Zejula (niraparyb)** w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

response to platinum-based chemotherapy. Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/niraparib-zejula>

Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

FDA Zejula 2020 FDA. Zejula approval for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy. Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-niraparib-first-line-maintenance-advanced-ovarian-cancer>

Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

FIGO 2018 Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614

Fischer 2019 Fischer OJ, Marguerie M, Brotto LA. Sexual Function, Quality of Life, and Experiences of Women with Ovarian Cancer: A Mixed-Methods Study. *Sex Med.* 2019 Dec;7(4):530-539. DOI: 10.1016/j.esxm.2019.07.005.

Gadducci 2001 Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Genazzani AR. Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management. *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2941-2947.

GCO 2018 Dane Global Cancer Observatory. Dostęp online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/#cancer-causes>

Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

González-Martín 2019 González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-2402

Guarneri 2010 Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, et al. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 117 (2010) 152–158. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.033

Hanker 2012 Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-2612. doi:10.1093/annonc/mds203

Heintz 2006 Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-S192. doi:10.1016/S0020-7292(06)60033-7

Herzog 2017 Herzog TH, Monk BJ. Bringing new medicines to women with epithelial ovarian cancer: what is the unmet medical need? *Gynecologic Oncology Research and Practice* (2017) 4:13. DOI: 10.1186/s40661-017-0050-0

Higgins 2020 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (aktualizacja wrzesień 2020). Cochrane, 2020. Dostęp online pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook

Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

ICD-10 2016 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób I Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>

Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp online pod adresem: https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Kalampokas 2013** Kalampokas E, Kalampokas T, Tourontous I. Primary fallopian tube carcinoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 169 (2013) 155-161. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.023
- KE EU/3/10/760** European Commission. Orphan designation EU/3/10/760. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310760>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Konstantinopoulos 2020** Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1222-1245. DOI: 10.1200/JCO.19.02960
- Koshiyama 2014** Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014:934261. doi:10.1155/2014/934261
- Kozaka 2014** Kozaka J. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2014, 2: 66–72
- KRN 2020** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Kujawa 2015** Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 1275-1290. e-ISSN 1732-2693
- Kurman 2008** Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):151-160. doi:10.1097/PGP.0b013e318161e4f5
- Liao 2018** Liao CI, Chow S, Chen LM, et al. Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):318-323. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.01.030.
- Liu 2020** Liu H, Xu Y, Ji J, et al. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett*. 2020;19(3):1947-1957. doi:10.3892/ol.2020.11252
- Miedzińska 2007** Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P, et al. Pierwotny surowiczny rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie. *Gin Onkol* 2007, 5 (1), p. 15-21
- Mirabeau-Beale 2009** Mirabeau-Beale KL, Kornblith AB, Penson RT, et al. Comparison of the quality of life of early and advanced stage ovarian cancer survivors. *Gynecologic Oncology* 114 (2009) 353–359. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.05.009
- Momenimovahed 2019** Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-299. Published 2019 Apr 30. doi:10.2147/IJWH.S197604
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku,

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

- MZ 21/12/2020** Obwieszczenie z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku.
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Ovarian Cancer. Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer., Version 1.2020 — March 11, 2020. Available at: NCCN.org.
- NCI 2021** Boyd LR, Muggia FM. National Cancer Institute. Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Data ostatniej aktualizacji: 14 stycznia 2021 r. Dostęp online pod adresem: https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#_814
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- NFZ 2020** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r..
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways: Managing advanced (stage II-IV ovarian cancer).
Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer#path=view%3A/pathways/ovarian-cancer/managing-advanced-stage-ii-iv-ovarian-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-maintenance-treatment-after-first-line-chemotherapy>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r..
- NICE Zejula 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [ID1680]. Final appraisal document. Dostęp online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10551/documents>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r..
- Nojszewska 2016** Nojszewska E (red.), Bodnar L, Łyszczarz B, et al. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacja Gospodarka. ISBN 978-83-947038-1-3. Dostęp online pod adresem: <http://ingos.pl/pl/wszystkie-publicacje>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Nowak-Markwitz 2012** Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. Ginekol Pol. 2012, 83, 454-457.
- Peiro 2020** Peiro G, Silva-Ortega S, Garcia-Espasa C, et al. Primary peritoneal clear cell carcinoma. A case report and literature review. Gynecol Oncol Rep. 2020;32:100551. doi:10.1016/j.gore.2020.100551
- Peres 2019b** Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, Schildkraut JM, Doherty JA. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2018;111(1):60–68.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Ploos van Amstel 2014** Ploos van Amstel FK, van Ham MAPC, Peters EJ, et al. Self-Reported Distress in Patients With Ovarian Cancers It Related to Disease Status? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 229Y235. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000355
- PTG 2016** Basta P, Bidziński M, Kluz T, et al. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016, tom 1, nr 3, strony 127–129. ISSN 2451–0122
- PTGO 2017** Basta A, Bidziński M, Bierkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 5–23. DOI: 10.15557/CGO.2017.0001
- PTOK 2013** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, et al. Nowotwory złośliwe jajnika. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Kornafel J, Mądry R. Tom I, 299 – 308.
Aktualizacja dostępna online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf
- SEOM 2016** Santaballa A, Barretina P, Casado A, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1206-1212. DOI:10.1007/s12094-016-1588-8
- SIGN 2018** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of epithelial ovarian cancer A national clinical guideline. ISBN 978 1 909103 15 3. Dostęp online pod adresem: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-epithelial-ovarian-cancer/>
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Stasenka 2019** Stasenka M, Filipova O, Tew WP. Fallopian Tube Carcinoma. *J Oncol Pract*. 2019;15(7):375-382. doi:10.1200/JOP.18.00662
- Szarszewska 2017** Szarszewska M. Rak jajnika – diagnostyka i metody leczenia. OnkoRoche – Diagnostic Newsletter 2017. Dostęp online pod adresem: https://dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkoroch/OnkoRoche_Avastin.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- Takaoka 2018** Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *Int. J Clin Oncol* (2018) 23:36–44
<https://doi.org/10.1007/s10147-017-1182-2>
- Tavassoli 2003** Tavassoli FA, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003
- Torre 2018** Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian Cancer Statistics, 2018. *Ca Cancer J Clin* 2018;68:284–296. DOI: 10.3322/caac.21456.
- Vang 2009** Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):267-282. doi:10.1097/PAP.0b013e3181b4ffff
- Watts 2015** Watts S, Prescott P, Mason J, et al. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2015 Nov 30;5(11):e007618. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007618
- ZUS 2020** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny