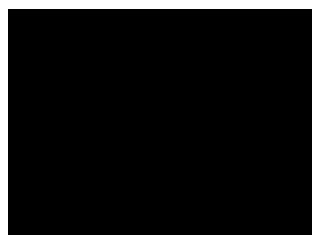




**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)  
W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM PACJENEK Z NOWO  
ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM RAKIEM JAJNIKA  
O WYSOKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI, RAKIEM JAJOWODU  
LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ,  
Z DEFICYTEM REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, czerwiec-grudzień 2021

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	5
STRESZCZENIE .....	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	16
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	17
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJE I KLASYFIKACJA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	23
2.2. ZRÓŻNICOWANIE HISTOLOGICZNE I HISTOPATOLOGICZNE RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	24
2.3. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU ORAZ PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	28
2.3.1. ETIOPATOGENEZA RAKA JAJNIKA .....	28
2.3.2. UWARUNKOWANIA GENETYCZNE ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	29
2.3.3. INNE CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ .....	30
2.4. OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNANIE RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	31
2.4.1. OBJAWY RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ .....	31
2.4.2. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W RAKU JAJNIKA, RAKU JAJOWODU I PIERWOTNYM RAKU OTRZEWNEJ.....	33
2.4.3. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ .....	36
2.4.4. PROFIL MOLEKULARNY RAKA JAJNIKA Z ZABURZENIAMI PROCESU REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ.....	38
2.4.5. KLINICZNE I FENOTYPOWE CECHY <i>BRC4</i> -ZALEŻNEGO RAKA JAJNIKA .....	39
2.5. BADANIA PRZESIEWOWE ORAZ PROFILAKTYKA W PRZYPADKU PODEJRZENIA DZIEDZICZNEGO/ RODZINNEGO RAKA JAJNIKA .....	40
2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU, PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ .....	43
2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ NA ŚWIECIE .....	43
2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ W POLSCE.....	46
2.6.3. WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ PROCESU REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ U CHORYCH Z RAKIEM JAJNIKA W POPULACJI POLSKIEJ .....	50
2.7. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE U CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	52
2.7.1. ZASADY LECZENIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ .....	52
2.7.2. DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PROCESU REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ.....	58
2.7.3. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII .....	60
2.8. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	63
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	65
2.10. ROKOWANIE .....	73
2.11. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	77
2.12. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ .....	79
2.13. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTEK Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM JAJNIKA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ .....	81
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	86

---

3.1. ZAREJESTROWANE WSKAZANIA DO STOSOWANIA OLAPARYBU .....	86
3.2. MECHANIZM DZIAŁANIA OLAPARYBU .....	88
3.3. MECHANIZM DZIAŁANIA BEWACYZUMABU.....	89
3.4. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃCTWO STOSOWANIA OLAPARYBU W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ.....	90
<b>[REDAKTED]</b>	
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	100
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	100
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	105
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	107
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	107
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	110
7. BIBLIOGRAFIA .....	117
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	126
9. ANEKS .....	128
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	128
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	152

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>AUC</b>	ang. <i>area under the curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BMI</b>	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>BRCA</b>	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
<b>BRCA1</b>	ang. <i>Breast cancer type 1 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu I
<b>BRCA2</b>	ang. <i>Breast cancer type 2 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu II
<b>CA-125</b>	ang. <i>carcinoma antigen 125</i> ; Antygen, glikoproteina występująca m.in. na powierzchni nowotworowo zmienionych komórek jajnika; marker nowotworowy
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CCO</b>	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Zwalczania Raka
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>EBM</b>	ang. Evidence Based Medicine; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EORTC QLQ-C30</b>	ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; Kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FIGO</b>	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HBOC</b>	ang. <i>hereditary breast ovarian cancer</i> ; Zespół dziedzicznego występowania raka sutka i raka jajnika
<b>HCG</b>	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> ; Ludzka gonadotropina kosmówkowa
<b>HR</b>	ang. hazard ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<b>HRD</b>	ang. <i>Homologous recombination deficiency</i> ; Zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej
<b>HRR</b>	ang. homologous recombination repair; Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>LDH</b>	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Mutacje somatyczne BRCA (sBRCA)</b>	Mutacje genu <i>BRCA</i> występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
<b>Mutacje germinalne BRCA (dziedziczne; gBRCA)</b>	Mutacje genu <i>BRCA</i> obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie
<b>MK</b>	Mięsak Kaposiego
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
<b>NED</b>	ang. <i>No evidence of disease</i> ; Brak istnienia dowodów choroby
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OS</b>	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>p.c.</b>	Powierzchnia ciała
<b>PFS</b>	ang. <i>progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLD</b>	ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i> ; Pegylowana liposomalna doksorubicyna
<b>PPSC</b>	ang. <i>primary peritoneal serous carcinoma</i> ; Pierwotny surowiczy rak otrzewnej
<b>PR</b>	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PTG</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
<b>PTGO</b>	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QoL</b>	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
<b>SD</b>	ang. <i>stable disease</i> ; Stabilna choroba
<b>SEER</b>	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>SEOM</b>	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
<b>SIGN</b>	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Technologia (interwencja) wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>VEGF</b>	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentek, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie stwierdzono istnienia objawów choroby lub uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości rozszerzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) aby mógł być stosowany:

- u pacjentek nie tylko z mutacjami *BRCA1* i/lub *2* ale także z innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej;

w ramach proponowanego, zmodyfikowanego Programu lekowego B.50 [1].

### Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Rak jajnika jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym tego narządu (C.56) [4], [7]. **Rak jajnika z definicji stanowi nowotwór wywodzący się z komórek nabłonkowych**; w przypadku raka jajnika mogą to być komórki nabłonka pokrywającego jajnik lub jego pochodne albo z ogniska endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek [4], [6], [7]. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [7].

Pierwotny rak jajowodu (C57.0) jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana [8], podobnie jak pierwotny rak otrzewnej (C48), który histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym rakiem jajnika [9].

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

Spośród nowotworów nabłonkowych jajnika (tj. raków) najczęściej występuje rak surowiczy, który stanowi około 70% przypadków raka jajnika, następnie rak endometrioidalny (9-11%), jasnokomórkowy (5-13%), mieszany (6%) oraz śluzowy (2-4%) [5], [14]. Raki surowicze mogą wykazywać różny stopień zróżnicowania histologicznego, co ma duże znaczenie kliniczne [14]. Obecnie stosuje się podział surowiczego raka jajnika na typ — *high grade* (o niskim stopniu zróżnicowania) i *low grade* (o wysokim stopniu zróżnicowania) [14], [18]. **Niski stopień zróżnicowania (ang. *high grade*) obserwowany jest w rakach surowiczych czy endometrioidalnych, natomiast praktycznie nie jest obserwowany w innych typach np. w jasnokomórkowym lub śluzowym [5], [14], [17]. Niskozróżnicowane raki jajnika charakteryzują się wysoką agresywnością i stanowią**



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**niemal 90% raków surowiczych**, a jedyne 10% stanowią raki dobrze zróżnicowane cechujące się lepszym rokowaniem [5], [14].

Istnieje wiele znanych czynników ryzyka raka jajnika, w tym podłoże genetyczne [7], [15], [23]. **Istotną rolę w raku jajnika odgrywają mutacje w genach związanych z naprawą dwuniciowych pęknięć DNA, głównie na drodze rekombinacji homologicznej** (ang. *homologous recombination repair*; HRR), **prowadzące do deficytu (zaburzeń) rekombinacji homologicznej (HRD), które występują u około 50% pacjentek z rakiem jajnika** [55], [93], [104], [113], [70]. Większość mutacji związanych z HRD dotyczy genów *BRCA* (*BRCA1* i/lub *BRCA2*), występujących w około 20% raków jajnika. Z mutacją germinálną genów *BRCA* związanych jest około 12-15% przypadków raka jajnika, a w kolejnych 5-7% przypadkach występują unikalne, nabyte mutacje somatyczne. Obecność mutacji *BRCA* zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej w porównaniu z kobietami w tym samym wieku w populacji ogólnej, a także raka prostaty oraz raków przewodu pokarmowego - żołądka, jelita grubego i trzustki. Jednocześnie obecność mutacji *BRCA* jest związana z dłuższym 5-letnim przeżyciem u chorych na raka jajnika, spowodowanym zwiększoną wrażliwością nowotworu na chemioterapię. **Uważa się, że zaburzenia HRD w linii zarodkowej inne niż mutacje *BRCA* również przyczyniają się do genetycznego ryzyka wystąpienia raka jajnika, przy czym przyjmuje się, że mutacje w 14 genach innych niż *BRCA* przyczyniają się do HRD: *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RBBP8*, *SLX4* i *XRCC2*. Szacunkowy udział mutacji HRD innych niż *BRCA* w ryzyku genetycznym wynosi od 6% do 27%. Podobnie jak w przypadku mutacji *BRCA*, obecność innych HRD zwiększa wrażliwość na chemioterapię opartą na platynie** [15], [25], [48], [60]-[66].

Pacjentki z HRD, głównie z mutacją genu *BRCA1/2* lub innych genów szlaku rekombinacji homologicznej stanowią subpopulację chorych z rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej, w której przeżycie całkowite jest dłuższe, niż w populacji nieobciążonej takimi zaburzeniami. Ponadto dzięki **poznaniu mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworu u tych pacjentek opracowano terapie ukierunkowane inhibitorami PARP**, co pozwala dodatkowo poprawić wskaźniki przeżycia.

Według danych z bazy Globocan, w 2020 roku rozpoznano 313 959 nowych przypadków raka jajnika na całym świecie, niezależnie od wieku, a liczba zgonów z powodu tego nowotworu wyniosła 207 252. Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na raka jajnika w skali światowej wyniósł 6,6, a współczynnik umieralności – 4,2 na 100 000 kobiet. W Europie, liczba nowych przypadków raka jajnika wyniosła 66 693, a liczba zgonów - 44 053, z czego aż 17 565 zgonów odnotowano w Europie Środkowo-Wschodniej [26].

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [56], w 2018 roku, nowotwór złośliwy jajnika stanowił 4,5% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Pod względem śmiertelności nowotwór ten zajmował 5. pozycję i odpowiadał za 6,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w populacji kobiet. Według danych KRN w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet w 2018 roku wyniosła 3 734, natomiast liczba zgonów wyniosła 2 829. Według danych z bazy Globocan, w 2020 roku liczba nowo zdiagnozowanych przypadków raka jajnika szacowana była na 5 077, co stanowiło 5,6% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet (piąty co do częstości występowania nowotwór złośliwy, po raku piersi, płuca, okrężnicy i trzonu macicy). Liczbę zgonów z powodu raka jajnika w 2020 oszacowano na 3 204 [116].

**Prognoza wykonana na podstawie danych KRN wskazuje, że liczba nowych zachorowań na raka jajnika będzie się zwiększać do 2025 roku z nieznacznym zmniejszeniem współczynnika zachorowalności [7].**

Podstawą pierwotnego leczenia raka jajnika jest skojarzenie zabiegu chirurgicznego oraz chemioterapii [4], [18], [27]. Standardem postępowania w ramach pierwszej linii leczenia raka jajnika pozostaje dwulekowy schemat: paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinym wlewie i karboplatyna w dawce zależnej od AUC, podawane dożylnie pierwszego dnia 21-dniowego cyklu (przez 6 kolejnych cykli), co podkreślono we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych postępowania terapeutycznego PTGO 2015-2017

[18]-[19], PTOK 2013 [27], NCCN 2021 [94], SEOM 2020 [95], BGCS 2017 [96], NICE 2020 [97], SIGN 2018 [99], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101], ESMO 2013-2020 [105]-[106], AHS 2013 [107].

Ponadto, u pacjentek w IV stopniu zaawansowania, III stopniu z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm w czasie zabiegu cytoredukcji oraz u chorych nieoperowanych zaleca się stosowanie schematu trójlekowego tj. standardowej chemioterapii opartej na karboplatynie z paklitakselem wraz z bewacyzumabem, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii PTGO 2015-2017 [18]-[19], PTG 2016 [20], PTOK 2013 [27], NCCN 2021 [94], SEOM 2020 [95], BGCS 2017 [96], NICE 2020 [97], SIGN 2018 [99], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101], ESMO 2020-2021[106], [73]. Na możliwość zastosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym raku jajnika u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* oraz całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny wskazano w wytycznych zarówno europejskich, jak i amerykańskich NCCN 2021 [94], NICE 2020 [97], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101]. W odniesieniu do wnioskowanej technologii, najnowsze wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2020 roku [55], *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) [95], NCCN 2021 [94], ESMO 2020 [181] oraz NICE [98] wskazują na **zasadność dołączenia olaparybu do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym u chorych z surowiczym lub endometroidalnym rakiem jajnika w III lub IV stadium zaawansowania oraz potwierdzoną mutacją w genach *BRCA1/ BRCA2* lub z niestabilnością genomową w przypadku uzyskania częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem.**

Należy podkreślić, że terapia bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego) jest obecnie w Polsce refundowana w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD10, C56, C57, C48)”, załącznik B.50 [92].

Ponadto, w Polsce w ramach programu lekowego B.50 jest refundowany olaparyb, w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny a także w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym nowotworem.

Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych. **Możliwość wyleczenia jest możliwa jedynie w I linii leczenia, rak nawrotowy traktowany jest jako choroba nieuleczalna. Istnieje więc silna, niezaspokojona potrzeba wdrożenia do praktyki klinicznej terapii podtrzymującej zapewniającej możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i osiągnięcie długotrwałej remisji choroby już w czasie leczenia pierwszej linii, co opóźniłoby dalsze leczenie cytotoksyczne. Utrzymanie remisji choroby przekłada się również na poprawę jakości życia pacjentek zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym, a także, dzięki zmniejszeniu odsetka chorych, u których wystąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszej linii, może wpływać na redukcję obciążenia ekonomicznego płatnika publicznego związanego z leczeniem nawrotów raka jajnika.** Aktualnie w Polsce jedynie pacjentki z zaburzeniami HRD pod postacią mutacji *BRCA1/2* mają dostęp do podtrzymującej terapii ukierunkowanej z zastosowaniem wysoce skutecznego inhibitora PARP – olaparybu; **wyniki najnowszych badań wskazują, że inhibitory PARP są skuteczne również w przypadku innych niż mutacje *BRCA* zaburzeń HRD, zatem istnieje silna potrzeba rozszerzenia refundacji olaparybu również w tej grupie chorych.** Ponadto szczególną grupę pacjentek stanowią chore z grupy wysokiego ryzyka (tj. z FIGO IV lub FIGO III, z pozostawionymi zmianami resztkowymi po cytoredukcji >1 cm), w przypadku których rokowanie jest szczególnie niekorzystne; aktualnie obowiązujący program lekowym B.50 **nie przewiduje w przypadku obecności niedoboru HRD (w tym *BRCA1/2*) możliwości łączenia olaparybu z bewacyzumabem, co stanowi istotną przeszkodę w efektywnym prowadzeniu terapii a ponadto stawia lekarza i pacjentkę przed trudnym wyborem – czy w sytuacji obecności mutacji *BRCA1/2* kontynuować terapię bewacyzumabem (inhibitor angiogenezy) czy przerwać ją, aby**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



zastosować olaparyb; **w świetle badania PAOLA-1 [113] jest możliwe i wysoce skuteczne leczenie skojarzone obydwoma lekami.**

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) została zarejestrowana do stosowania z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) we wrześniu 2020 roku oraz przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w maju 2020 roku [2], [89], [108].

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3). Polimerazy poli-ADP-rybozy jest jednym z enzymów systemu naprawy uszkodzeń DNA przez wycinanie zasad [29]. Ponieważ mutacje genów szlaku rekombinacji homologicznej, w tym dezaktywujące mutacje BRCA sprawiają, że nowotwory takie stają się zależne od innych mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA, zahamowanie PARP w obecności zaburzeń mechanizmu rekombinacji homologicznej prowadzi do zaburzenia efektywnej naprawy pojedynczych pęknięć DNA przez wycinanie par zasad, czego skutkiem jest ich nagromadzenie w komórkach i apoptoza komórki lub sztucznie wywołana letalność [29], [47], [48].

Rak jajnika był pierwszym nowotworem złośliwym, w leczeniu którego wykorzystano mechanizm sztucznie wywołanej letalności komórek nowotworowych z mutacją genów rekombinacji homologicznej, w tym genu *BRCA*, a inhibitory PARP, w tym olaparyb stały się jednymi z pierwszych leków ukierunkowanych, które wykazują skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego [47], [48].

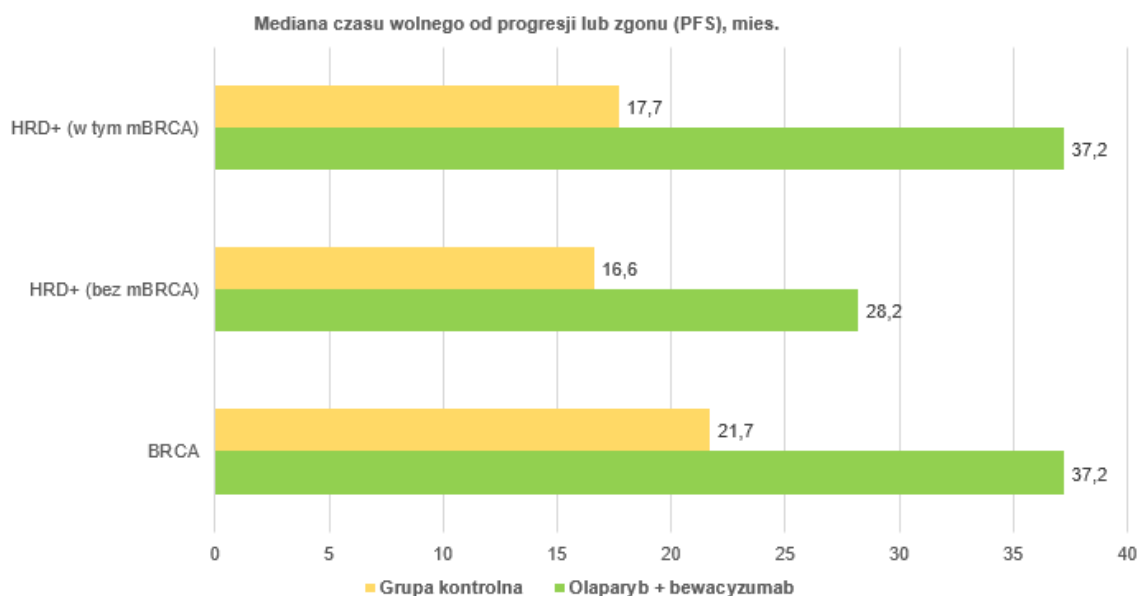
Bewacyzumab jest z kolei rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym i neutralizującym wszystkie izoformy czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF), będącego kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy. Bewacyzumab hamując wiązanie VEGF z receptorami na powierzchni komórek śródbłonna i neutralizując biologiczną aktywność VEGF powoduje regresję nowopowstałego unaczynienia guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje jego wzrost [3]. Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej były przedmiotem szeregu badań klinicznych, w tym 2 badań III fazy o akronimach GOG-0218 oraz ICON7, w których oceniano efekty kliniczne bewacyzumabu dodanego do schematu chemioterapii zawierającego karboplatynę i paklitaksel, w porównaniu do samej chemioterapii karboplatyną z paklitaksellem [3], [16].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego zaawansowanego, raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy prowadzonym z podwójnym zamaskowaniem o akronimie PAOLA-1 [113].

Badanie to było pierwszym dla inhibitora PARP, w którym grupę kontrolną stanowiła aktywna terapia, a ponadto badanie przeprowadzono w szerokiej, wysoce reprezentatywnej populacji pacjentek, niezależnie od ryzyka wystąpienia nawrotu choroby (chore z wysokim oraz z niskim ryzykiem nawrotu choroby).

**W badaniu PAOLA-1 wykazano, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do podawania placebo z bewacyzumabem, w subpopulacji pacjentek z nowotworem HRD-dodatnim (tj. deficytem procesu rekombinacji homologicznej, definiowanym jako obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilności genomu) wiązało się z:**

- istotnym klinicznie i statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o od 57% do 67% i wydłużeniem mediany PFS względem grupy kontrolnej o od 11,5 do 19,5 miesiąca, w zależności od podgrupy (por. rycina poniżej);



- większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ocenionej według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125 w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem (RB=1,57; 95%CI: 1,02; 2,55; p<0,05; NNT=4 [95%CI: 2, 86]).

### Wpływ na przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dla przeżycia całkowitego w badaniu PAOLA-1, zarówno w populacji ogólnej jak i pacjentek z nowotworem HRD-zależnym były niedojrzałe, jednakże **można spodziewać się istotnego wydłużenia OS**, biorąc pod uwagę [redacted] [redacted] wyniki innych badań dla olaparybu, tj. SOLO-2 oraz Study19, w których wykazano, że zysk kliniczny w postaci wydłużenia mediany PFS przełożył się na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS):

- o w badaniu SOLO-2 wydłużenie mediany PFS wyniosło 24,7 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 12,9 mies. (dane z korektą o 38% *cross-over* wskazują, że wydłużenie mediany OS jest jeszcze większe i wynosi 16,4

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



miesiąca);

- o w badaniu Study-19 wydłużenie mediany PFS w populacji z mutacją *BRCA* wyniosło 6,9 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 4,7 miesiąca [173].

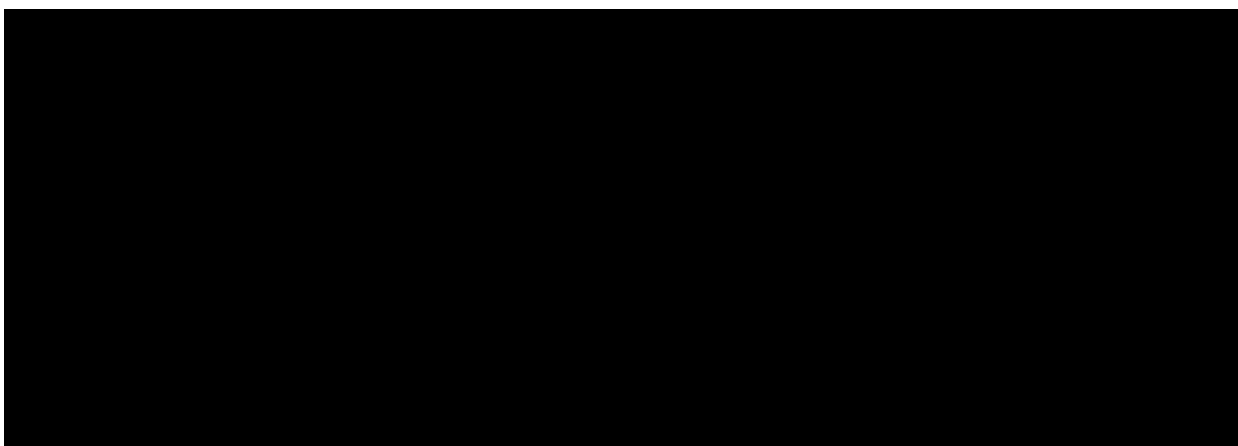
### Wpływ na jakość życia

Profil bezpieczeństwa olaparybu podawanego w skojarzeniu z bewacyzumabem był akceptowalny, a charakter raportowanych działań niepożądanych był przewidywalny, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań oceniających efektywność kliniczną olaparybu i bewacyzumabu, jak i obserwacjami z praktyki klinicznej. Co istotne, dołączenie olaparybu do bewacyzumabu nie zwiększyło częstości występowania działań niepożądanych typowych dla bewacyzumabu.

Należy podkreślić, że populacja pacjentek uwzględniona w badaniu PAOLA-1 jest reprezentatywna dla większości chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, ponieważ kryteria włączenia nie były ograniczone do wyniku leczenia chirurgicznego ani pozytywnego statusu mutacji w *BRCA*. Ponadto badanie to jest pierwszym i aktualnie jedynym, na podstawie którego zarejestrowano inhibitor PARP (olaparyb), stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem względem aktywnego komparatora jakim był bewacyzumab.

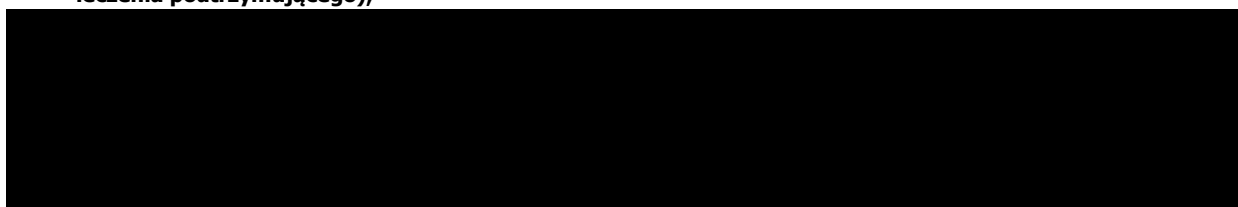
**Podsumowując, u chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z niedoborem HRD (w tym także u chorych bez mutacji w genach *BRCA*), zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny i bewacyzumabu, wiąże się z uzyskaniem istotnej klinicznie bezprecedensowej korzyści w postaci wydłużenia mediany czasu przeżycia bez progresji.**

Zgodnie z ChPL Lynparza® [2], w przypadku obecności niedoboru HRD, olaparyb można stosować wraz bewacyzumabem podawanym w dawce 15 mg/kg przez 22 cykle [3], niezależnie od ryzyka wystąpienia nawrotu choroby/zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu cytoredukcji.



Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, wykaz opcji refundowanych w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu oraz aktualną praktykę kliniczną **jako interwencje alternatywne [tj. alternatywne schematy terapeutyczne] do porównania z produktem leczniczym Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) stosowanym w leczeniu nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub brak istnienia objawów choroby) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (w skojarzeniu z bewacyzumabem [REDAKTED] i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD), wybrano:**

- **w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanym jako obecność mutacji *BRCA1/2* lub niestabilność genomu), u których miałyby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu [REDAKTED] w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego);**



W odniesieniu do stosowania i finansowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszej linii u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydała jak dotąd żadnych rekomendacji w tym zakresie.

Światowe agencje oceny technologii medycznych, które rozpatrywały dotychczas stosowanie olaparybu w analizowanym wskazaniu tj. NICE [141], SMC [144] i HAS [151], **wydały pozytywne opinie dotyczące jego finansowania ze środków publicznych w skojarzeniu z bewacyzumabem** w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszej linii u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Olaparyb w analizowanym wskazaniu jest aktualnie (grudzień 2021) refundowany w następujących krajach: Austria, Niemcy, Wielka Brytania i Szwecja, przy czym Austria i Niemcy refundują inne opakowanie (112 tabletek).

Komparator, tj. bewacyzumab uzyskał pozytywne rekomendacje agencji PBAC [135]-[137], CADTH [139], SMC [145], AWMSG [149] (tymczasowo), HAS [156] dotyczące stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego (stadium IIIB, IIIC i IV wg FIGO) nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



następnie w ramach leczenia podtrzymującego). W większości zidentyfikowanych rekomendacji zalecanym dawkowaniem bewacyzumabu jest 7,5 mg/kg z uwagi na porównywalną skuteczność do zarejestrowanego dawkowania 15 mg/kg i niższe koszty.

### **Podsumowanie schematu PICO**

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

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III-IV według FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi jako obecność mutacji *BRCA1/2* i/lub niestabilności genomu;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Lynparza [2]:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem, [REDACTED] przez 18 cykli, w subpopulacji pacjentek z HRD, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

**(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- **w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD** (definiowanymi jako obecność *mutacji BRCA1/2* lub niestabilność genomu), u których miałyby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu [REDACTED] w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego);

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

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do olaparybu (produkt leczniczy Lynparza<sup>®</sup>, tabletki powlekane) stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub brak istnienia dowodów choroby) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency, HRD*) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza<sup>®</sup> (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) stosowanego w zależności od grupy ryzyka nawrotu w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) w ramach proponowanego przez Zamawiającego, zmodyfikowanego Programu lekowego B.50 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10 C56, C57, C48)” [1].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza<sup>®</sup> (tabletki powlekane) we wnioskowanym wskazaniu.



W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego, w tym danych epidemiologicznych,
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej tj. olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) oraz bewacyzumabu z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących olaparybu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

### WNISKOWANE WSKAZANIE DLA OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z REFUNDOWANYM KOMPARATOREM

Aktualnie [92], produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb) w jest refundowany w Polsce **jedynie w monoterapii, w ramach programu lekowego B.50** „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w postaci:

- kapsułek twardych i tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym, surowicznym<sup>1</sup> rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedziczną i (lub) somatyczną), które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
- tabletek powlekanych w leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej,

<sup>1</sup> stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek jest ograniczone tylko do leczenia podtypu surowiczego zgodnie z ChPL dla kapsułek.

z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej) z całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny.

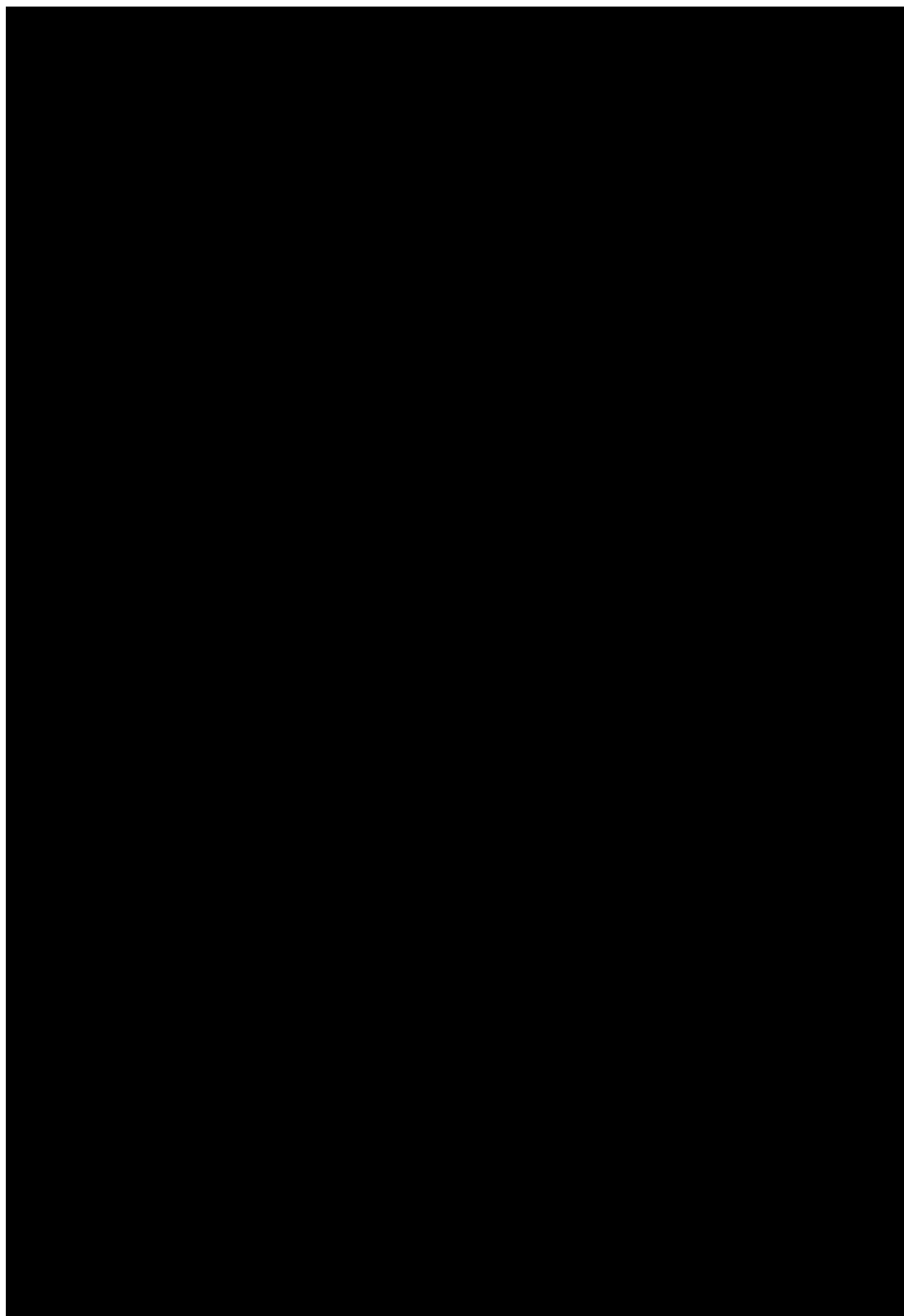
**Obecna sytuacja refundacyjna dostępnych opcji leczenia dla chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym B.50, dedykowanym leczeniu tych schorzeń od 1 maja 2021 r., nadal posiada ograniczenia, które nie pozwalają w sposób optymalny prowadzić terapii pacjentek w tym obszarze. W świetle najnowszych badań [70], [78], [113], inhibitory PARPi, w tym olaparyb, stanowią wysoce skuteczną opcję leczenia podtrzymującego u chorych z niedoborem (deficytem) procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi nie tylko jako obecność mutacji w genach *BRCA1/2* ale także jako niestabilność genomu. Należy również zaznaczyć, że istnieją sytuacje kliniczne, w których zasadne byłoby zastosowanie olaparybu z skojarzeniem bewacyzumabem, zatem połączenia leków, które aktualnie nie jest refundowane w Polsce – w populacji pacjentek znajdującej się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu (tj., stadium FIGO IV lub FIGO III z obecną chorobą resztkową >1 cm po zabiegu cytoredukcji) i jednocześnie posiadających deficyt HRD (mutacje *BRCA1/2* lub niestabilność genomu).**

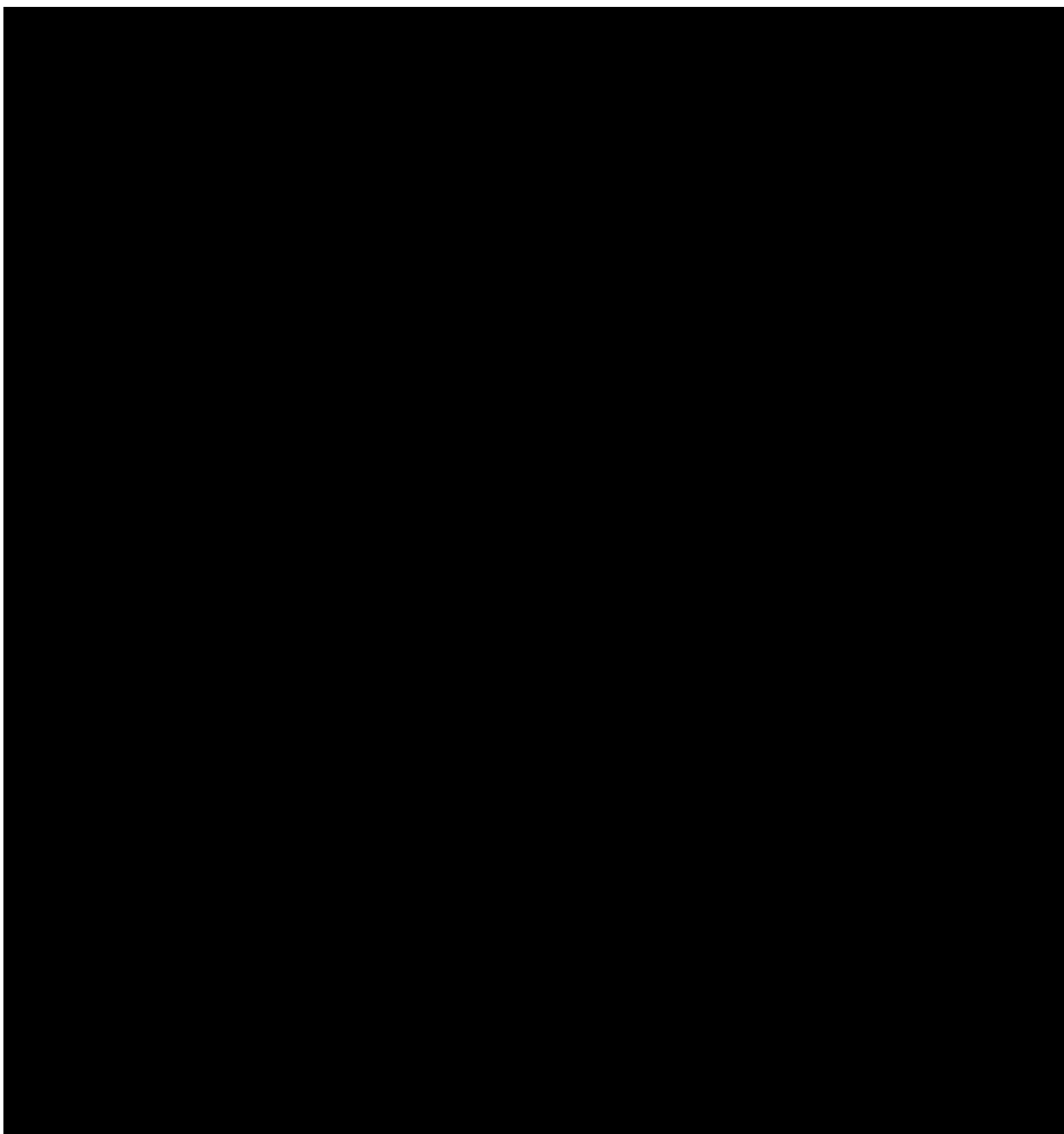
Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości rozszerzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem [REDACTED]

[REDACTED] w ramach proponowanego przez Zamawiającego, zmodyfikowanego programu lekowego B.50 [1].

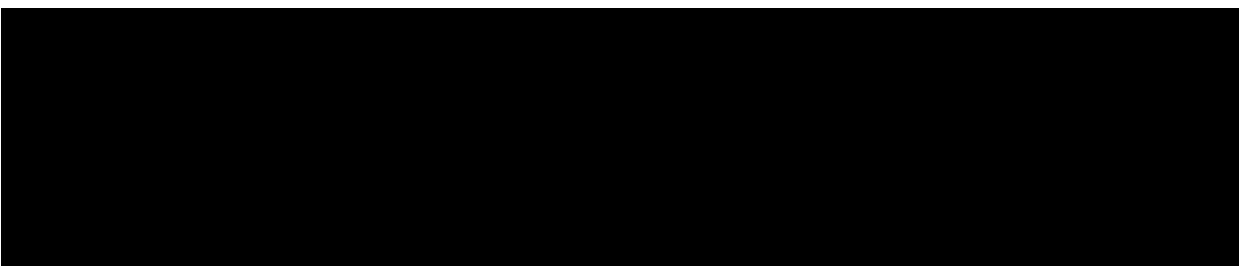
Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia olaparybem (Lynparza®, tabletki powlekane) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę Programu lekowego zostało przedstawione w tabeli poniżej. Na czerwono zaznaczono fragmenty różnice względem obecnie obowiązującego programu lekowego nr B.50. z olaparybem.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).





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



## **PORÓWNANIE WNIOSKOWANEGO I ZAREJESTROWANEGO WSKAZANIA DLA OLAPARYBU**

Zgodnie z obowiązującą aktualnie charakterystyką produktu leczniczego [2], olaparyb w postaci tabletek powlekanych, w przypadku pacjentek z rakiem jajnika zarejestrowany jest:

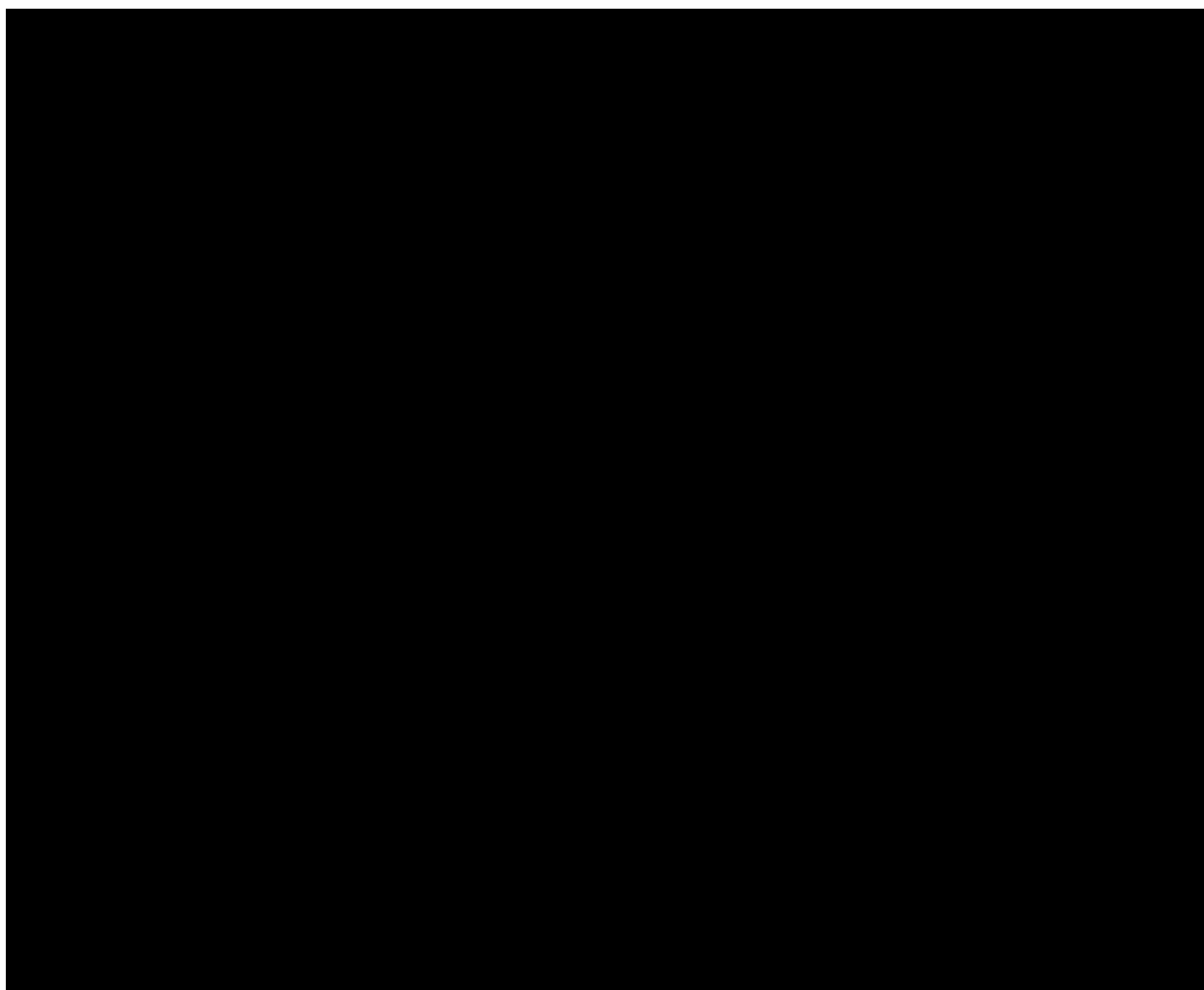
a) w monoterapii w:

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

b) w skojarzeniu z bewacyzumabem w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu.

**Należy zaznaczyć, że w proponowanym programie lekowym nie uwzględniono określenia „nabłonkowy rak”, zastosowanego w ChPL Lynparza, ponieważ „rak” jest z definicji nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych [166], [167].**



Szczegółowe informacje dotyczące sposobu refundacji bewacyzumabu przedstawiono w rozdziale 3.5.

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJE I KLASYFIKACJA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe jajnika pod kodem ICD-10 C56, natomiast raka jajowodu i raka otrzewnej odpowiednio pod kodami C57 oraz C48 [10].

Szczegółowa klasyfikacja ICD-10 omawianych jednostek chorobowych została przedstawiona w poniższej tabeli.

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

Kod ICD-10	Opis
<b>C56</b>	<b>Nowotwór złośliwy jajnika</b>
<b>C57</b>	<b>Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych</b>
C57.0	Nowotwór złośliwy jajowodu
C57.1	Nowotwór złośliwy więzadła szerokiego macicy
C57.2	Nowotwór złośliwy więzadła obłego macicy
C57.3	Nowotwór złośliwy przymacicy
C57.4	Nowotwór złośliwy przydatków macicy, nieokreślony
C57.7	Nowotwór złośliwy innych, określonych żeńskich narządów płciowych
C57.8	Nowotwór złośliwy przekraczający granice żeńskich narządów płciowych
C57.9	Nowotwór złośliwy żeńskich narządów płciowych, nieokreślony
<b>C48</b>	<b>Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej</b>
C48.0	Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej
C48.1	Nowotwór złośliwy określonej części otrzewnej (krezki, krezki okrężnicy, sieci większej, otrzewnej ściennej, trzewnej)
C48.2	Nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony
C48.8	Nowotwór złośliwy przekraczający granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

Nowotwory złośliwe jajnika (C56) wywodzą się z somatycznych komórek nabłonkowych, nienabłonkowych oraz z komórek rozrodczych.

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym **wywodzącym się z nabłonka** pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, charakteryzującym się obecnością komórek nowotworowych w jednym lub obu jajnikach, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek [4], [6], [7]. Ponieważ nabłonkowy rak jajnika stanowi w przybliżeniu 90-95% przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych tego narządu [5], [27], w niniejszym dokumencie przyjęto, że „nowotwór złośliwy jajnika” ogólnie odnosi się do „raka jajnika”, zgodnie z szeroko stosowaną terminologią anglojęzyczną (*ovarian cancer*) [7].

Pierwotny rak jajowodu (C57.0) jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana. Uważa się, że rak jajnika i pierwotny rak jajowodu wykazują zbliżone cechy genetyczne, biologiczne i kliniczne. Pierwotny rak jajowodu może być rozpoznany w przypadku lokalizacji guza w jajowodzie lub strzępkach jajowodu, przy braku obecności raka w macicy czy jajnikach. W 10–27% przypadków nowotwór ten występuje obustronnie [8].

Pierwotny rak otrzewnej należy do rzadko rozpoznawanych chorób, a trudności w rozpoznaniu i związane z tym brak dokładnych danych epidemiologicznych odnośnie do pierwotnego raka otrzewnej wynikają ze stosowania w różnych ośrodkach klinicznych odmiennej terminologii i klasyfikacji tego nowotworu oraz przypadków włączania go do innych grup rozpoznań niż C48 według ICD-10 (do której należą także inne nowotwory) [9].

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

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

## **2.2. ZRÓŻNICOWANIE HISTOLOGICZNE I HISTOPATOLOGICZNE RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWEJ**

Nowotwory jajnika stanowią bardzo heterogenną grupę guzów, których sklasyfikowano ponad 30 różnych rodzajów, skategoryzowanych ze względu na rodzaj komórek, z których powstają. Poza guzami złośliwymi mającymi zdolność do przerzutowania, część nowotworów jajnika jest łagodna i nie prowadzi do przerzutów poza tkankę jajników [4].

Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe jajnika (90%), wśród których wyróżnia się:

- guzy łagodne,
- guzy o granicznej złośliwości (*borderline*),
- guzy złośliwe, czyli raki [6], [7].



Do nowotworów nienabłonkowych jajnika (10%) zalicza się guzy wywodzące się z pierwotnych komórek rozrodczych, rzadsze guzy ze sznurów płciowych i zrębu jajnika oraz różne guzy nieswoiste dla jajnika (np. przerzuty z innych narządów) [7].

Podział histologiczny nowotworów złośliwych jajnika według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) z 2003 roku przedstawiono w poniższej tabeli [11], [12], [13].

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

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

#### Rak jajnika

Spośród nowotworów nabłonkowych jajnika najczęściej występuje rak surowiczy, który stanowi około 70% przypadków raka jajnika, następnie rak endometrioidalny (9-11%), jasnokomórkowy (5-13%), mieszany (6%) oraz śluzowy (2-4%) [5], [14].

Raki surowicze mogą wykazywać różny stopień zróżnicowania histologicznego, co ma duże znaczenie kliniczne [14]. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka jajnika. Zazwyczaj stosuje się trójstopniową klasyfikację, w której stopień G1 oznacza nowotwór o potencjalnie najmniejszej złośliwości, a stopień G3 to rak o największej złośliwości. Dodatkowo wprowadza się stopień G4 i Gx, gdy nie ma możliwości oznaczenia stopnia złośliwości guza lub jest on niezróżnicowany [12].

**Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka jajnika [12].**

Stopień	Charakterystyka
<b>G1</b>	Nowotwory o wysokim stopniu zróżnicowania (komórki niezróżnicowane nie przekraczają 5% wszystkich komórek), są to guzy dobrze rokujące
<b>G2</b>	Nowotwory zawierające do 50% komórek niezróżnicowanych
<b>G3</b>	Nowotwory, w których utkanie niezróżnicowane przekracza 50%
<b>G4</b>	Nowotwory niezróżnicowane
<b>Gx</b>	Stopień zróżnicowania niemożliwy do określenia

Obecnie wprowadza się podział surowiczego raka jajnika na typ — *high grade* (o niskim stopniu zróżnicowania) i *low grade* (o wysokim stopniu zróżnicowania) [14], [18]. Nisko zróżnicowane raki jajnika (ang. *high-grade serous ovarian carcinoma*; HGSOC) charakteryzują się wysoką agresywnością i stanowią niemal 90% raków surowicznych, a jedyne 10% stanowią raki dobrze zróżnicowane (ang. *low-grade serous ovarian carcinoma*; LGSOC) cechujące się lepszym rokowaniem [5], [14].

**Niski stopień zróżnicowania (ang. *high grade*) obserwowany jest w rakach surowicznych czy endometroidalnych, natomiast praktycznie nie jest obserwowany w innych typach np. w jasnokomórkowym lub śluzowym [5], [14], [17].**

Postępy w genetyce molekularnej w ostatnich latach doprowadziły do wyodrębnienia dwóch różnych typów raków jajnika tj. typu I oraz II, w których uwzględniono parametry histologiczne, molekularne oraz kliniczne (por. poniższa tabela).

**Tabela 5. Podział raków jajnika według Shih i Kurman [5], [14], [17].**

Typ I	Typ II
25% zachorowań	75% zachorowań
Dobrze zróżnicowany rak surowiczy ( <i>low grade</i> ; G1 i G2) Dobrze zróżnicowany rak endometroidalny ( <i>low grade</i> ; G1 i G2) Rak śluzowy Rak jasnokomórkowy Rak Brennera	Rak surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania ( <i>high grade</i> ; G3) Rak endometroidalny o niskim stopniu zróżnicowania ( <i>high grade</i> ; G3) Rak niezróżnicowany Mięsakorak
Raki te rozwijają się z dobrze rozpoznanych zmian prekursorowych, takich jak nowotwory graniczne ( <i>serous borderline tumors</i> ) czy endometrioza	Zmianą prekursorową dla nisko zróżnicowanego raka surowiczego może być śródnałonkowy rak surowiczy jajowodu
Stabilne genetycznie Mutacje somatyczne w genach <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>ARID1A</i> i <i>PPP2R1A</i> Bardzo rzadko mutacje w genie <i>TP53</i>	Duża niestabilność chromosomalna Mutacje genu supresorowego <i>TP53</i> (95% przypadków) Inaktywujące mutacje genu <i>BRCA</i> (w 40-50% przypadków raka surowiczego) Nadekspresja <i>p16</i>
Powolna proliferacja i wzrost Niewielka tendencja do rozsiewu Najczęściej ograniczone do jajnika	Bardzo szybki wzrost, duża agresywność Szybkie tworzenie przerzutów
Zazwyczaj rozpoznawane na wczesnym etapie rozwoju, w stadium mniej zaawansowanym	Rozpoznawane w III i IV stopniu zaawansowania tj. stadium rozsiewu (w 75% przypadków)
Mała wrażliwość na chemioterapię	Duża wrażliwość na chemioterapię
Rzadsze nawroty	Szybsze nawroty
Rokowanie dobre (80% 5-letnich przeżyć), za wyjątkiem raka jasnokomórkowego	Rokowanie złe (90% chorych umiera)

### Rak jajowodu

Zgodnie z danymi literaturowymi, dystalna część jajowodu, a zwłaszcza jego strzępki, stanowią miejsce rozwoju surowiczego raka wewnątrznałonkowego jajowodu, a zgodnie z jajowodową teorią powstawania raka jajnika uważany jest on za zmianę prekursorową nisko zróżnicowanego surowiczego raka otrzewnej, jajnika i jajowodu [8].

W tabeli poniżej przedstawiono podział histologiczny nowotworów jajowodu według Światowej Organizacji Zdrowia.

**Tabela 6. Podział histologiczny nowotworów jajowodu według WHO [8].**

Typ guzów	Nowotwór
<b>Nabłonkowe</b>	Rak przedinwazyjny: - surowiczy (około 70%), - śluzowy (około 10%), - endometrioidalny (około 10%), - jasnokomórkowy, - nabłonka przejściowego, - płaskonabłonkowy, - niezróżnicowany
<b>Mieszane nabłonkowo-mezenchymalne</b>	- Adenosarcoma, - <i>mixed mesodermal tumor</i> (homologiczny, heterologiczny)
<b>Mezenchymalne</b>	- Leiomyosarcoma

Biorąc pod uwagę histologiczne podobieństwo raka jajowodu do raka jajnika, ustalenie ostatecznego rozpoznania histopatologicznego, zwłaszcza w przypadku choroby w wyższych stopniach zaawansowania, jest utrudnione, a błąd diagnozy w badaniu śródoperacyjnym może wynosić nawet 50%. W przypadku guzów o mniejszym stopniu zaawansowania w ustaleniu rozpoznania histopatologicznego pomocne są zmodyfikowane kryteria Hu i wsp.:

- główna masa guza w obrębie jajowodu wychodząca z jego błony śluzowej,
- brodawkowy układ śluzówki jajowodu,
- wyraźna granica między guzem a prawidłową tkanką,
- jajniki i endometrium niewykazujące patologii lub wykazujące zmiany mniejsze niż w jajowodzie [8].

### Pierwotny rak otrzewnej

Histopatologicznie pierwotny rak otrzewnej jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, najczęściej typu surowiczego [9].

## **2.3. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU ORAZ PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWEJ**

### **2.3.1. ETIOPATOGENEZA RAKA JAJNIKA**

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

W oparciu o wyniki najnowszych badań dotyczących profilu genetycznego oraz porównania surowiczego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania zaproponowano, że jajowód stanowi źródło większości niskozróżnicowanych surowicznych raków w obrębie miednicy. Istnieją dwie hipotezy dotyczące mechanizmów powstania tych nowotworów [14].

W pierwszym mechanizmie postuluje się, że złuszczające się komórki nabłonkowe strzępek jajowodu mogą implantować się w miejscu przerwania ciągłości nabłonka jajnika w czasie owulacji. Następnie w wyniku włączenia do korowych torbieli inkluzyjnych, komórki te mogą pod wpływem lokalnego mikrośrodowiska (w tym np. zwiększonego stężenia hormonów, cytokin), ulec zezłośliwieniu. Za takim mechanizmem przemawia bliskość anatomiczna strzępek jajowodu i powierzchni jajnika jak również łatwość złuszczenia się komórek nabłonkowych jajowodu. Drugi postulowany mechanizm powstawania raka jajnika, uchodzący za powszechniejszy, związany jest z implantacją w jajniku już transformowanych nowotworowo komórek śródbłonkowego raka surowiczego jajowodu (ang. *serous tubal intraepithelial carcinoma*; STIC), pochodzących z nabłonka w strzępkach jajowodu. Za jajowodowym pochodzeniem raka surowiczego przemawia obserwacja, że u kobiet z dziedziczną predyspozycją do raka jajnika, u których profilaktycznie usuwa się jajniki i jajowody często wykrywany jest nowotwór *in situ* oraz wczesne zmiany inwazyjne w jajowodach. Podobne zmiany wykrywane są również u pacjentek ze sporadycznym rakiem jajnika. Ponadto, zarówno w surowiczym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jak i komórkach STIC, wykrywane są podobne zmiany molekularne, takie jak mutacje genu *TP53* lub *BRCA1/2* [14].

Pierwotne surowicze raki otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania występują rzadko i rozpoznaje się na powierzchni jamy otrzewnej i jamy brzusznej przy minimalnym zajęciu jajników. Uważa się, że powstają ze zmian w przebiegu endometriozy lub endosalpingiozy. Ponad 50% pierwotnych raków

otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania jest związanych z STIC, a zatem wydaje się, że mają one takie same pochodzenie z jajowodów jak niskozróżnicowany surowiczy rak jajnika [22].

Z kolei raki jajnika endometroidalne i jasnokomórkowe prawdopodobnie wywodzą się z ognisk endometriozy. Zdarza się, że podczas menstruacji fragmenty błony śluzowej macicy docierają do jamy otrzewnej, wędrując w górę jajowodów. Mogą one ulec implantacji w różnych miejscach, np. na powierzchni jajnika. Dobrze zróżnicowany rak endometroidalny i jasnokomórkowy prawdopodobnie wywodzi się z torbieli endometrialnych jajnika. Z kolei pochodzenie raków śluzowych i guzów Brennera pozostaje wciąż niewyjaśnione, przy czym pewne dane sugerują, że mogą się wywodzić z nabłonka przejściowego umiejscowionego na granicy jajowodu i otrzewnej [14].

### **2.3.2. UWARUNKOWANIA GENETYCZNE ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWEJ**

Badania oceniające częstość występowania cech rodowodowo-klinicznych charakterystycznych dla raków piersi/ jajnika, jak i analizy zgodności zachorowań wśród bliźniaków jednojajowych wskazują, że w około 30% raków piersi i jajnika zachorowania te powstają na skutek silnej genetycznej predyspozycji [15].

Postać rodzinna lub dziedziczna stanowią łącznie około 15–24% przypadków raka jajnika. Postać dziedziczna raka jajnika przejawia się tym, że układ zachorowań w rodzinie odpowiada wzorcowi wynikającemu z dziedziczenia autosomalnego dominującego, natomiast w przypadku postaci rodzinnej obserwuje się większą liczbę wystąpień nowotworów wśród członków rodziny niż oczekiwana, ale bez określonego wzorca dziedziczenia. Pozostałe przypadki raka jajnika, występujące z powodów niezwiązanych z dziedziczeniem określa się mianem nowotworów sporadycznych [7].

Do niedawna w pozostałych tzw. sporadycznych rakach jajnika, jak i piersi znaczenie czynników genetycznych było pomijane. W ostatnich latach udało się jednak wykazać, że u pacjentów z rakami sporadycznymi również jest wykrywalne charakterystyczne podłoże konstytucyjne sprzyjające rozwojowi tych nowotworów [15].

Mianem dziedzicznego raka jajnika zwykło określać się 3 zespoły nowotworowe:

- dziedziczny rak jajnika (ang. *site specific hereditary ovarian cancer, SSHOC*),
- dziedziczny rak piersi i jajnika (ang. *hereditary breast/ovarian cancer, HBOC*),
- dziedziczny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (*rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, ang. hereditary non-polyposus colorectal cancer, HNPCC*) [23].

W przypadku rodzinnego występowania raka jajnika ryzyko zachorowania na nowotwór jest podwyższone w różnym stopniu, w zależności od mutacji prowadzącej do wzrostu ryzyka choroby, ewentualnie, jeśli nie można zidentyfikować mutacji, od wywiadu rodzinnego. U kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym, u których nie stwierdza się znanych germinalnych mutacji genetycznych związanych z rakiem jajnika ryzyko wystąpienia tej choroby jest trudne do dokładnego określenia [23].

**Istotną rolę w raku jajnika odgrywają mutacje w genach związanych z naprawą dwuniciowych pęknięć DNA, głównie na drodze rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair; HRR), prowadzące do deficytu (zaburzeń) rekombinacji homologicznej (HRD).** Większość mutacji związanych z HRD dotyczy genów *BRCA* (*BRCA1* i/lub *BRCA2*), występujących w około 20% raków jajnika. Z mutacją germinalną genów *BRCA* związanych jest około 12-15% przypadków raka jajnika, a w kolejnych 5-7% przypadkach występują unikalne, nabyte mutacje somatyczne. Obecność mutacji *BRCA* zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej w porównaniu z kobietami w tym samym wieku w populacji ogólnej, a także raka prostaty oraz raków przewodu pokarmowego - żołądka, jelita grubego i trzustki. Jednocześnie obecność mutacji *BRCA* jest związana z dłuższym 5-letnim przeżyciem u chorych na raka jajnika, spowodowanym zwiększoną wrażliwością nowotworu na chemioterapię. **Uważa się, że zaburzenia HRD w linii zarodkowej inne niż mutacje *BRCA* również przyczyniają się do genetycznego ryzyka wystąpienia raka jajnika, przy czym przyjmuje się, że mutacje w 14 genach innych niż *BRCA* przyczyniają się do HRD: *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RBBP8*, *SLX4* i *XRCC2*. Szacunkowy udział mutacji HRD innych niż *BRCA* w ryzyku genetycznym wynosi od 6% do 27%. Podobnie jak w przypadku mutacji *BRCA*, uważa się, że obecność HRD zwiększa wrażliwość na chemioterapię opartą na platynie [15], [25], [48], [60]-[66].**

### **2.3.3. INNE CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ**

Poza rodzinnymi przypadkami raka jajnika oraz uwarunkowaniami genetycznymi, do pozostałych czynników ryzyka wystąpienia raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej należą:

- nieprawidłowe funkcjonowanie czynności hormonalnej jajników, a także leczenie preparatami stymulującymi owulację oraz nieskuteczne próby zapłodnienia pozaustrojowego (zapłodnienia *in vitro*),
- bezdzietność lub urodzenie 1. dziecka w wieku powyżej 35 lat,
- wiek powyżej 40. roku życia (szczególny wzrost ryzyka zachorowania występuje u kobiet powyżej 50. roku życia),
- otyłość; wskaźnik masy ciała [ang. *Body Mass Index*; BMI] powyżej 30 wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania oraz zgonu z powodu raka jajnika,

- narażenie na kontakt z talkiem zawartym w produktach do higieny intymnej, a także dieta uboga w witaminę A oraz spożywanie dużej ilości tłuszczów (czynniki o niepotwierdzonym wpływie na ryzyko rozwoju raka jajnika),
- uzależnienie od nikotyny jest prawdopodobnie poważnym czynnikiem ryzyka nowotworu jajnika, szczególnie typu śluzowego, którego ryzyko wystąpienia podwaja się u kobiet palących,
- rozpoznanie endometriozy,
- stany po radioterapii narządów miednicy mniejszej,
- hormonalna terapia zastępcza [6], [11], [12], [18].

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

- wielodzietność; rodność wpływa odwrotnie proporcjonalnie do ryzyka zachorowania; urodzenie 1. dziecka obniża prawdopodobieństwo zachorowania o 70%,
- karmienie piersią; zmniejsza ryzyko raka jajnika, prawdopodobnie poprzez hamowanie procesu owulacji,
- antykoncepcja hormonalna; stosowanie antykoncepcji hormonalnej przez przynajmniej okres 5 lat zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania o około 50%; ochronne działanie rozpoczyna się po 6. miesiącu stosowania i utrzymuje się przez okres kolejnych 10 i więcej lat,
- podwiązanie jajowodów oraz histerektomia; mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka jajnika o około 33%,
- profilaktyczna adnektomia; zmniejsza, lecz nie wyklucza w 100% ryzyka wystąpienia nowotworu jajnika [11], [18], [27].

## **2.4. OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNIANIE RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKU OTRZEWNEJ**

### **2.4.1. OBJAWY RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKU OTRZEWNEJ**

We wczesnych stadiach zaawansowania raka jajnika rzadko można zaobserwować uchwytny objawy kliniczne, a choroba rozwija się praktycznie bezobjawowo [7], [12]. Z tego powodu, rozpoznanie raka jajnika we wczesnych stadiach dotyczy nadal niewielkiego odsetka chorych (20-30%), a u większości (około 70%) nowotwór rozpoznaje się dopiero w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego [18]. Subiektywne objawy raka jajnika uzależnione są od wielkości, miejsca i typu guza; pojawiają się, gdy masa nowotworu jest duża a proces nowotworowy jest rozsiały [12].

U większości pacjentek ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne [18]. U chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym najczęściej pojawiają się

uporczywe, trwające ponad 2 tygodnie bóle brzucha, obserwuje się powiększenie obwodu brzucha, zmiany charakteru wypróżniania się i oddawaniu moczu. Do innych typowych objawów można zaliczyć: dolegliwości związane ze współwystępowaniem wodobrzusza, naciekaniem jelit (np. wzdęcia brzucha i zaparcia, nudności, niechęć do jedzenia, uczucie pełności w jamie brzusznej), uczucie zmęczenia i spadek masy ciała. U kobiet po menopauzie mogą występować dodatkowo krwawienia z pochwy, jakkolwiek również u części kobiet w okresie przed menopauzą obserwuje się występowanie nieregularnego krwawienia. Częste oddawanie moczu lub występowanie zaparć może być związane z uciskiem pęcherza moczowego lub odbytnicy przez guz. Czasami mogą występować również: parcie na podbrzusze, skurcze lub ból przypominający dyspareunię. Objawy ostre tj. ból w wyniku pęknięcia lub skręcenia szypuły guza, są rzadko obserwowane [11], [12]. W ostatnim okresie choroby następuje wyniszczenie organizmu, zaostrenie rysów twarzy określane jako „*facies ovarica*” oraz znaczne powiększenie się obwodu brzucha na skutek obecności dużej ilości płynu w jamie otrzewnej [12]. Do najczęstszych miejsc odległych przerzutów raka jajnika należą wątroba, odległe węzły chłonne, płuca, kości oraz mózg [28].

#### Rak jajowodu

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

#### Pierwotny rak otrzewnej

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



## 2.4.2. POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W RAKU JAJNIKA, RAKU JAJOWODU I PIERWOTNYM RAKU OTRZEWNEJ

Diagnostyka i rozpoznanie raka jajnika opiera się przede wszystkim na badaniu ginekologicznym pozwalającym na określenie lokalizacji, wielkości i konsystencji guza, jego ruchomości lub braku ruchomości. W przypadku podejrzenia guza o charakterze złośliwym, należy różnicować go ze zmianami niezłośliwymi i czynnościowymi torbielami jajnika [31].

Obecność guza jedynie w przydatkach odnotowuje się we wczesnych stopniach zaawansowania tj. w 25-30% przypadkach, podczas gdy u pacjentek z zaawansowanym nowotworem dodatkowo stwierdza się obecność płynu w jamie brzusznej i/lub opłucznej oraz podwyższone stężenie antygenu CA-125. U niektórych pacjentek jajniki mogą mieć prawidłową wielkość lub być nieznacznie powiększone, pomimo występowania rozsiewu raka w jamie brzusznej [18].

Kompleksowa diagnostyka raka jajnika powinna obejmować:

- fizykalne badanie lekarskie,
- badanie ginekologiczne przez pochwę oraz odbyt,
- badanie wzornikiem dróg rodnych,
- badanie ultrasonograficzne przezpochwowe oraz jamy brzusznej,
- podstawowe badania krwi i moczu,
- badanie poziomu antygenu surowiczego CA-125,
- badanie poziomu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej – beta HCG (ang. *human chorionic gonadotropin*; HCG), alfa-fetoproteiny (AFP), dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*; LDH) oraz inhibiny – oznaczane w przypadku nowotworów nienabłonkowych jajnika,
- badanie rentgenowskie lub tomograficzne klatki piersiowej,
- badanie tomograficzne jamy brzusznej i miednicy [6], [11], [27], [31].

Badania ginekologiczne przez pochwę oraz odbyt ma ograniczoną wartość diagnostyczną, niemniej jednak niepokój podczas badania oraz wskazanie do dalszej diagnostyki powinny wzbudzić następujące stany: niewielka ruchomość lub nieruchomość guza, niewielka bolesność lub niewrażliwość guza na badanie, powiększenie guza w krótkim okresie obserwacji, guzy występujące obustronnie (nawet w 79% przypadków raka) oraz wielkość guza tj. o średnicy >10 cm [32].

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest metodą, która pozwala na:

- określenie umiejscowienia guza,
- określenie lokalizacji (guz jedno lub obustronny),

- określenie rozmiarów guza i jego objętości,
- dokonanie oceny morfologicznej guza (indeks morfologiczny),
- przeprowadzenie badania przepływów naczyniowych z zastosowaniem kolorowego Dopplera,
- stwierdzenie obecności płynu w jamie otrzewnowej,
- stwierdzenie obecności niektórych ognisk przerzutowych, powiększenia węzłów chłonnych [31].

W ocenie guza jajnika w czasie badania USG stosuje się kryteria morfologiczne, które stanowią istotną metodę w różnicowaniu zmian złośliwych i niezłośliwych. Ocena ta dokonywana jest w oparciu o: budowę ściany wewnętrznej guza, grubość ściany, budowę przegród, a także echogeniczność guza. Badanie dopplerowskie służy ocenie przepływu krwi w naczyniach guza jajnika, a także pozwala na analizę wartości wskaźników przepływu dopplerowskiego, takich jak: współczynnik oporu, współczynnik pulsacji, wzrost szczytowego przepływu skurczowego. Występowanie wzrostu przepływów, a także niski wskaźnik oporu w obrębie zmiany przemawiają za procesem nowotworzenia [31].

Z kolei, urografia uwidoczniła przemieszczenia układu moczowego spowodowane guzem, miejsca ucisku lub zwężenia. Nie może być jednak wykonywana w przypadku podwyższonego stężenia kreatyniny. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej pozwala na dokładniejsze określenie lokalizacji guza i ewentualnych przerzutów. Może ujawnić przemieszczenie i zwężenie moczowodów, przemieszczenie nerki lub zmiany jej kształtu powodowane rozrastającym się guzem. Tomografia komputerowa zalecana jest szczególnie w przypadkach podejrzenia dużego zaawansowania nowotworu w celu oceny dokładnej lokalizacji guza oraz ewentualnych przerzutów [31].

Stężenie antygenu CA-125 należy do najczęściej stosowanych markerów biochemicznych stosowanych w diagnostyce raka jajnika. Za górną wartość referencyjną markera przyjmuje się stężenie w surowicy na poziomie 35 U/ml [31], [33]. Interpretacja wyników stężenia CA-125 powinna być przeprowadzana ze szczególną ostrożnością, z uwagi na zmienną specyficzność markera zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych. Stężenie powyżej normy może towarzyszyć endometriozie, mięśniakom macicy, stanom zapalnym narządów miednicy małej, chorobom wątroby czy I trymestrowi ciąży [30], [33]. Antygen CA-125 jest obecny na powierzchni 80% komórek nieśluzowych nabłonkowych raków jajnika, ale także w nowotworach endometrium, jajowodu, śluzówki kanału szyjki macicy, trzustki, okrężnicy, sutka i płuc [31]. Czułość diagnostyczna CA-125 jest ponadto uzależniona od typu histopatologicznego zmiany: najwyższe wartości obserwowane są dla raka surowiczego, niskozróżnicowanego, endometrioidalnego. Choć poziom markera CA 125 jest przekroczony tylko u około połowy kobiet z wczesnymi stadiami raka jajnika (I stopień według FIGO) to jednak Europejska Grupa do spraw Markerów Nowotworowych (ang. *European Group on Tumor Markers*, EGTM) rekomenduje przeprowadzanie oznaczeń CA-125 w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i nowotworowych, ułokowanych w regionie miednicy mniejszej wśród kobiet po menopauzie.

W praktyce klinicznej często stosuje się oznaczenia poziomów CA-125 podczas obserwacji chorych po leczeniu operacyjnym czy ogólnoustrojowym, u których przed zastosowaniem terapii stężenie CA-125 było wysokie [30], [33].

We wszystkich przypadkach guzów jajnika rekomendowane jest obliczenie indeksu RMI (ang. *risk of malignancy index*) lub zastosowanie testu ROMA lub IOTA ADNEX. Skierowanie pacjentki do poradni specjalistycznej zajmującej się leczeniem raka jajnika zalecane jest w przypadku gdy:

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

**Tabela 7. Sposób obliczania wskaźnika RMI (ang. *risk of malignancy index*) [18], [19], [20].**

Wskaźnik RMI = U x M x CA-125		
Cechy	Opis cechy	Punktacja cechy
<b>Wartość stężenia CA-125</b>	Stężenie w surowicy	Wartość wyrażona w U/ml
<b>Indeks USG (wskaźnik U)</b>	Otrzymuje 1 punkt za każdą cechę guza jajnika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• torbiel wielokomorowa</li> <li>• elementy lite</li> <li>• obecność wszczepów/przerzutów</li> <li>• płyn w miednicy</li> <li>• zmiany w obu jajnikach</li> </ul>	U = 0 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 0) U = 1 (jeśli wartość punktowa indeksu USG wynosi 1) U = 3 (dla wyższych wartości, tj. 2–5)
<b>Stan menopauzalny</b>	Definicja menopauzy: brak miesiączki od co najmniej 1 roku lub pacjentka po histerektomii i w wieku powyżej 50 lat	M = 1 punkt, jeśli pacjentka jest przed menopauzą, lub M = 3 punkty, jeśli jest po menopauzie
<p><b>Wskaźnik ultrasonograficzny U oblicza się, sumując punkty za cechy (1 punkt za każdą).</b>  <b>Parametr U może przyjmować wartości:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U = 0 (liczba punktów: 0);</li> <li>• U = 1 (liczba punktów: 1);</li> <li>• U = 3 (liczba punktów: 2–5).</li> </ul> <p><b>Za pacjentki po menopauzie uznaje się te, które nie miały miesiączki od ponad roku, oraz kobiety po 50. roku życia, poddane histerektomii</b></p>		

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

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

### Rak jajowodu

Rzadkość występowania tego nowotworu oraz trudności diagnostyczne dotyczące zmian rozrostowych w obrębie jajowodu we wczesnej fazie choroby utrudniają postawienie właściwej diagnozy przedoperacyjnej. W przypadku raka jajowodu w badaniu ultrasonograficznym nie ma charakterystycznego obrazu i pomocne jest zastosowanie metody dopplerowskiej. W diagnostyce różnicowej w obrazie USG należy uwzględnić ropień jajnikowo-jajowodowy, guz jajnika oraz ciążę

ektopową. Podwyższone stężenie CA-125 stwierdza się u ponad 80% chorych na raka jajowodu, częściej w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego [8].

#### Pierwotny rak otrzewnej

Zgodnie z rekomendacjami *Gynecologic Oncology Group* rozpoznanie raka otrzewnej można ustalić na podstawie występowania klinicznych cech makro-, i mikroskopowych. Głównie jest to zajęcie otrzewnej w stopniu znacznie przewyższającym zajęcie powierzchni jajników, przy wielkości jajników <4 cm. Dopuszczalne jest powiększenie jajników spowodowane współistnieniem zmian łagodnych. W badaniu mikroskopowym stwierdza się brak głębokiej inwazji jajników przez naciek nowotworowy lub naciek zrębu mierzący mniej niż 5x5 mm, przy typowym obrazie utkania histologicznego nabłonkowego raka jajnika, najczęściej surowiczego [9].

### **2.4.3. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWEJ**

Ocena stopnia zaawansowania raka jajnika określana jest zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*; FIGO), opracowaną w 1988 roku i zaktualizowaną w 2014 roku [18]. W najnowszej klasyfikacji FIGO uwzględniono również nowotwory jajowodu i otrzewnej, ze względu na podobny obraz kliniczny, leczenie i rokowanie do raków surowicznych wywodzących się z jajnika [18], [34].

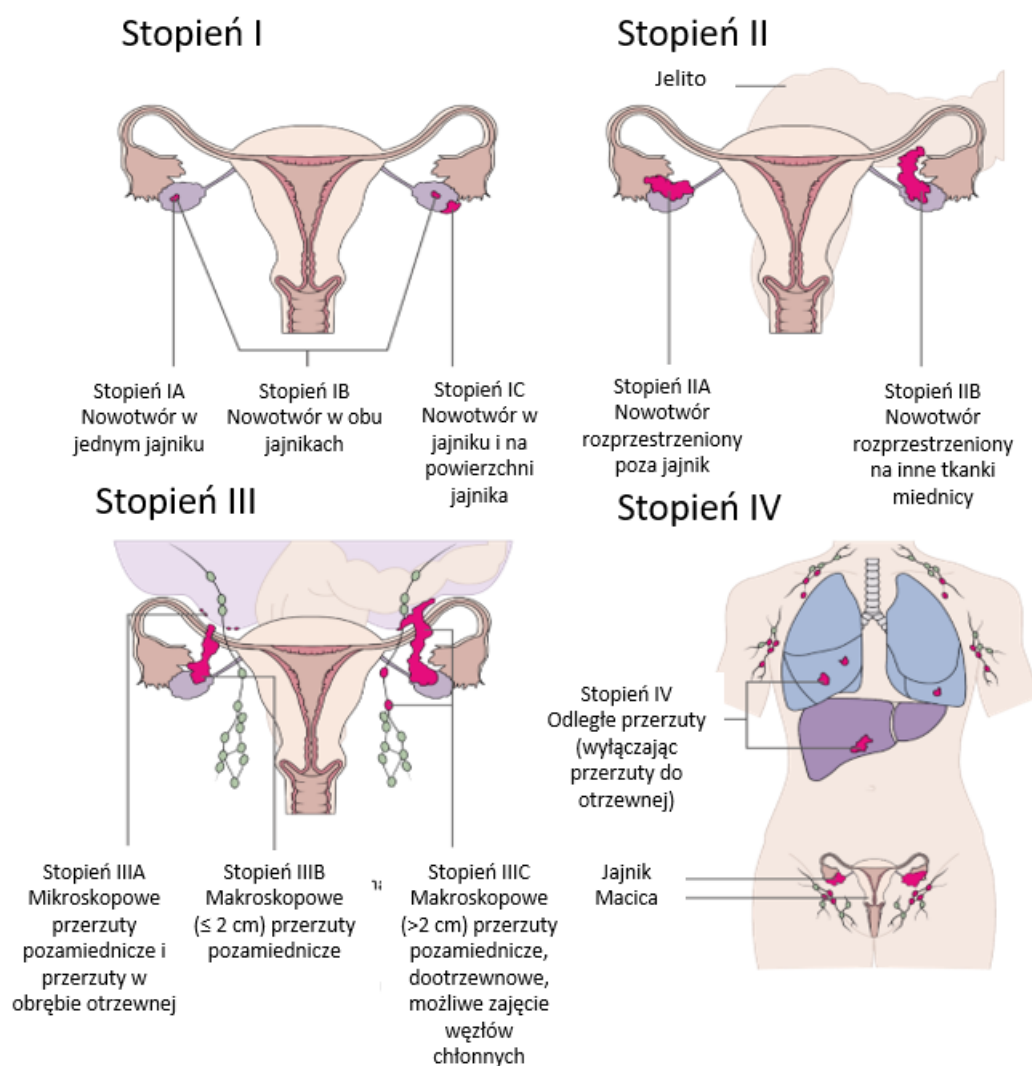
**Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka jajnika, jajowodu, otrzewnej opracowana przez FIGO w 2014 roku [18], [34].**

<b>Klasyfikacja FIGO, wersja 2014</b>	
<b>Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów</b>	
<b>IA</b>	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
<b>IB</b>	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
<b>IC</b>	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
<b>IC1</b>	śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
<b>IC2</b>	naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika
<b>IC3</b>	komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
<b>Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej</b>	
<b>IIA</b>	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
<b>IIB</b>	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
<b>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</b>	
<b>IIIA1</b>	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologicznie lub histologicznie)
<b>IIIA1(i)</b>	Przerzuty w największym wymiarze ≤10 mm

Klasyfikacja FIGO, wersja 2014	
<b>IIIA1(ii)</b>	Przerzuty w największym wymiarze >10 mm
<b>IIIA2</b>	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
<b>IIIB</b>	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)
<b>IIIC</b>	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)
<b>Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)</b>	
<b>IVA</b>	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem
<b>IVB</b>	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

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

Graficzną adaptację poszczególnych stopni zaawansowania raka jajnika przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Poszczególne stopnie zaawansowania raka jajnika, zaadaptowane na podstawie referencji [67].

#### **2.4.4. PROFIL MOLEKULARNY RAKA JAJNIKA Z ZABURZENIAMI PROCESU REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ**

W organizmie istnieje szereg mechanizmów naprawy uszkodzonego DNA, z których do najważniejszych należą procesy zależne od białek BRCA1, BRCA2 oraz PARP [47].

Podwójne pęknięcia nici DNA należą do najbardziej toksycznych dla komórki uszkodzeń materiału genetycznego powstających pod wpływem licznych egzogennych czynników genotoksycznych. Naprawa podwójnych pęknięć DNA i wznowienie replikacji warunkowane jest prawidłowym przebiegiem procesu rekombinacji homologicznej, która uważana jest za bezbłędny mechanizm usuwania podwójnych pęknięć DNA, ponieważ do naprawy tych uszkodzeń wykorzystywana jest chromatyda siostrzana, na bazie której następuje reperacyjna resynteza sekwencji znajdujących się w pobliżu podwójnego pęknięcia. Ponieważ rekombinacja homologiczna umożliwia prawidłowy przebieg replikacji DNA, zaburzenia tego procesu wynikające z uszkodzenia określonych genów prowadzą do niestabilności genomu i procesu nowotworzenia [29].

BRCA1 i BRCA2 to kluczowe białka efektorowe biorące udział w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA, przede wszystkim w mechanizmie rekombinacji homologicznej. W przypadku niewłaściwego działania/deficytu białka BRCA1 dochodzi do zaburzeń nie tylko w tym mechanizmie naprawy DNA, ale także w wielu innych procesach komórkowych (jest ono zaangażowane w wielokierunkową odpowiedź komórki na uszkodzenia DNA, między innymi poprzez regulację ekspresji i funkcji innych białek naprawczych oraz czynników związanych z działaniem punktów kontrolnych). Z kolei, w wyniku niewłaściwego funkcjonowania BRCA2 dochodzi do obniżenia wydajności procesu rekombinacji homologicznej [29].

Mutacje genu *BRCA* skutkują utratą jego ekspresji lub funkcji białka BRCA, a system naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną nie działa skutecznie, w wyniku czego w genomie komórek nowotworowych dochodzi do kumulacji dwuniciowych pęknięć DNA.

**Zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej w wyniku genetycznych i epigenetycznych uszkodzeń genów szlaku rekombinacji homologicznej stwierdza się u 41-50% chorych z nabłonkowym rakiem jajnika [55], [93]. Upośledzony mechanizm naprawy DNA wyjaśnia wrażliwość tych nowotworów na uszkodzenia DNA indukowane przez związki platyny. Ma także wpływ na ich profil genomowy: genom niskozróżnicowanego raka surowiczego jajnika jest niestabilny z powodu zaburzeń przebiegu procesu naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej. Profile genomowej hybrydyzacji porównawczej wykazują obecność licznych mutacji typu utraty i nabycia funkcji w obrębie genomu genetycznie niestabilnych raków surowicznych jajnika o niskim stopniu zróżnicowania w porównaniu z genetycznie stabilnym rakiem jajnika [48].**

Poza rekombinacją homologiczną w komórce istnieją także inne mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA, takie jak naprawa za pomocą wycinania par zasad (co wyjaśnia, w jaki sposób zmutowane komórki nowotworowe przeżywają tj. przechodzą z jednego mechanizmu naprawy DNA na inny). Z enzymami systemu naprawy DNA przez wycinanie zasad powiązane jest działanie PARP czyli polimerazy poli-ADP-rybozy, której zaangażowanie w procesy naprawy DNA obejmuje przede wszystkim wykrywanie oraz sygnalizację pojedynczych, jak i podwójnych pęknięć DNA [29].

Ponieważ mutacje genów szlaku rekombinacji homologicznej, w tym dezaktywujące mutacje BRCA sprawiają, że nowotwory takie stają się zależne od innych mechanizmów naprawy DNA, zahamowanie PARP w obecności zaburzeń mechanizmu rekombinacji homologicznej prowadzi do zaburzenia efektywnej naprawy pojedynczych pęknięć DNA przez wycinanie par zasad, czego skutkiem jest ich nagromadzenie w komórkach i apoptoza komórki (tzw. sztucznie wywołana letalność) [29], [47], [48].

Dane z badań molekularnych wskazują także, że oprócz 30% raków surowiczych jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, które utraciły *BRCA* z powodu mutacji germinalnych lub somatycznych albo hipermetylacji, istnieje kolejna podgrupa około 20% raków, które posiadają rzadkie zaburzenia w różnych innych genach szlaku naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej, takie jak amplifikacja *EMSY* (5–17%) lub utrata ekspresji *RAD51* (3–5%) kodującego główne białko rekombinacji homologicznej. Chociaż występują one dość rzadko, łącznie mogą stanowić kolejne 20% raków surowiczych jajnika o niskim stopniu zróżnicowania posiadających mutacje genów rekombinacji homologicznej [48]. Do innych genów, których mutacje upośledzają proces rekombinacji homologicznej należą: *ATM*, *NBS1*, *ATR*, *FANCO/RAD51C* oraz *FANCN/PALB2* [29].

**Szczegóły dotyczące rokowania w przypadku pacjentek z niedoborem HRD przedstawiono w rozdziale 2.10.**

#### **2.4.5. KLINICZNE I FENOTYPOWE CECHY *BRCA*-ZALEŻNEGO RAKA JAJNIKA**

W badaniach wykazano odrębny fenotyp kliniczny w przypadku nowotworów z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD), a zwłaszcza z mutacjami *BRCA1/2* [104]. Rak jajnika zależny od *BRCA1* ma charakterystyczny fenotyp i wykazuje szereg charakterystycznych cech klinicznych. Typową cechą guzów *BRCA1*-dodatnich jest szybkie tempo rozrastania się, przewaga komponenty litej nad torbielowatą i zwykle słabe zróżnicowanie. W ponad 90% przypadków raki z mutacją *BRCA1* wykazują G3 tj. trzeci stopień morfologicznej złośliwości już w chwili rozpoznania, a niemal wszystkie raki jajnika u nosicielek mutacji genu *BRCA1* diagnozowane są w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO [15]. Mediana wieku występowania jest około 10 lat niższa niż w przypadku sporadycznego

raka jajnika, a średni wiek chorych, w którym następuje rozpoznanie tego typu raków jajnika wynosi około 54 lata [15], [23] (por. rozdz. 2.6.).

Istotną i charakterystyczną cechą kliniczną raków posiadających profil *BRCA*-dodatni jest lepsza odpowiedź na leczenie za pomocą pochodnych platyny oraz inhibitorami polimeraz poli(ADP-rybozy), co pozwala na uzyskanie dłuższego czasu wolnego od wznowy i większego odsetka przeżyć całkowitych. Stąd też *BRCA1*-zależny rak jajnika cechuje się lepszym rokowaniem niż sporadyczny rak jajnika [23]. Wśród chorych na raka jajnika związanego z mutacją genu *BRCA1* wyjątkowo rzadko spotyka się śluzową postać raka nabłonkowego. Z dziedziczną dysfunkcją tego genu nie są związane także guzy o granicznej złośliwości, raki płaskonabłonkowe, mięsaki oraz rozrodczaki jajnika [23].

Chore na raka jajnika z mutacją w genach *BRCA* wydają się więc stanowić grupę kliniczną o nieco odmiennych cechach choroby i różnym przebiegu [58].

Dostępne dane sugerują, że ogólnie występowania zaburzeń rekombinacji homologicznej może być zarówno czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na związkach platyny, jak i czynnikiem prognostycznym w raku jajnika. Jednakże nie jest jasne, czy znaczenie prognostyczne zaburzeń rekombinacji homologicznej w raku jajnika wynika wyłącznie z jego związku z zwiększoną wrażliwością na chemioterapię czy też z powodu innych niezależnych czynników [104]

## **2.5. BADANIA PRZESIEWOWE ORAZ PROFILAKTYKA W PRZYPADKU PODEJRZENIA DZIEDZICZNEGO/ RODZINNEGO RAKA JAJNIKA**

Dzięki poznaniu dziedzicznych uwarunkowań raka jajnika stało się możliwe zastosowanie strategii wczesnej identyfikacji kobiet z obciążeniem rodzinnym, szczególnie nosicielek mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2* oraz wdrożenie metod zmniejszania ryzyka wystąpienia nowotworu jajnika w tak wyodrębnionej grupie [7], [23], [25].

Istnieją dwie metody identyfikacji raków jajnika z *BRCA* „typu dzikiego” i mutacjami genów rekombinacji homologicznej tj. wykrywanie rzadkich mutacji metodą sekwencjonowania ukierunkowanego lub ocena uszkodzenia („blizny”) DNA komórek nowotworowych jako odzwierciedlenia mutacji genów rekombinacji homologicznej niezależnie od ich rodzaju. Komórki nowotworu, które nie potrafią naprawiać jednoniciowych i dwuniciowych pęknięć DNA, kumulują uszkodzenia DNA i mają bardzo niestabilny profil genomowy, w przeciwieństwie do nowotworu, który posiada sprawny mechanizm rekombinacji homologicznej. Zidentyfikowanie tego profilu ujawniłoby raki z mutacją genów rekombinacji homologicznej, których komórki nie potrafią naprawiać DNA i które mogłyby zareagować na zastosowanie odpowiedniego leczenia celowanego, niezależnie od rodzaju mutacji [48].



W większości obowiązujących dotąd rekomendacji związanych z diagnostyką genetyczną, na pierwszym miejscu stawia się przeprowadzenie wywiadu rodzinnego. Jednak w najnowszych rekomendacjach diagnostykę molekularną zaleca się wszystkim pacjentkom leczonym na raka jajnika, a zależnie od jej wyników zaleca się podjęcie diagnostyki potencjalnie zagrożonych krewnych.

Najnowsze wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) opublikowane w 2019 roku [21] z zakresu diagnostyki genetycznej w nabłonkowym raku jajnika wskazują na zasadność:

- wykonywania u wszystkich chorych z rozpoznaniem raka jajnika testów genetycznych w kierunku zarodkowych mutacji w genach *BRCA1/BRCA2*, a także innych genach podatności na rozwój raka jajnika, niezależnie od cech klinicznych lub obciążenia rodzinnego,
- wykonywania testów genetycznych w kierunku somatycznych, patogennych lub potencjalnie patogennych mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych nie będących nosicielkami zarodkowych, patogennych mutacji w *BRCA1/2*,
- wykonywania testów genetycznych wykrywających zaburzenia w mutatorowych genach *MMR* (ang. *mismatch repair genes*, korygujących błędy w nici DNA tak, aby zachować prawidłowy układ par zasad) u chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego, endometroidalnego lub śluzowego raka jajnika.

W przypadku potencjalnych zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej, eksperci kliniczni z ASCO nie rekomendują aktualnie rutynowego testowania w celu identyfikacji podłoża genetycznego tych niedoborów [21].

Z kolei, eksperci z *European Society for Medical Oncology* (ESMO) silnie rekomendują wykonywanie testów genetycznych identyfikujących mutacje w genach *BRCA1/2* u wszystkich pacjentek z nieśluzowym rakiem jajnika [93]. W ww. wytycznych wskazano również na zasadność wykonywania testów genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji w innych genach zaangażowanych w mechanizm rekombinacji homologicznej, szczególnie genach *RAD51C*, *BRIP1* oraz *PALB2*.

W Polsce wytyczne dotyczące badań genetycznych oraz profilaktyki w rodzinach wysokiego ryzyka zostały określone w Narodowym Programie Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZCN), finansowanym ze środków Ministerstwa Zdrowia w latach 2018-2021 [23], [35]. Program ten został zmieniony na „Narodową Strategię Onkologiczną” (NSO), w ramach której realizowany jest "Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe". Celem programu jest zidentyfikowanie możliwie największej liczby osób z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika i objęcie ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a także na aktywną prewencję zachorowań na te nowotwory. Planowane jest wprowadzenie finansowania ww. zadania ze środków publicznych (NFZ) – **obecnie w tym celu**

**trwa analiza przygotowania rozwiązań legislacyjnych prowadzona przez AOTMiT, prace te są nadzorowane przez Departament Lecznictwa [69].**

Zalecenia dotyczące kwalifikacji do testów genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA* na podstawie NPZCH na lata 2018-2021 przedstawione zostały poniżej [23], [35].

Do grupy najwyższego ryzyka kwalifikowane są kobiety:

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

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

- w rodzinach, w których wystąpiły 2 zachorowania na te nowotwory u probanta lub wśród krewnych I i II stopnia (lub 2 zachorowania wśród krewnych II i III stopnia ze strony ojca) - w tym zwłaszcza, gdy przynajmniej u jednej chorej rozpoznano raka jajnika, a jedno zachorowanie wystąpiło przed 50. rokiem życia,
- w rodzinach, w których rozpoznano obustronnego raka piersi (krewni I i II stopnia),
- w rodzinach, w których stwierdzono raka piersi przed 40. rokiem życia (krewni I i II stopnia),
- w rodzinach, w których stwierdzono raka piersi u mężczyzny (krewni I i II stopnia) [35].

Do badań w kierunku nosicielstwa pięciu najczęstszych mutacji w genie *BRCA1* (5382insC, C61G, 4153delA, 185delAG, 3819del 5) kwalifikuje się:

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

Badanie w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1/ BRCA2* techniką sekwencjonowania nowej generacji (NGS) wykonuje się u chorych na raka piersi i/ lub jajnika, u których nie wykryto żadnej z ww. 5 mutacji genu *BRCA1*, pod warunkiem, że:

- u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi i/ lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. rokiem życia (spełnione kryteria kliniczno-rodowodowe zespołu dziedzicznego raka piersi i/ lub raka jajnika),

- u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. rokiem życia lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika,
- u tej samej chorej rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi w tym  $\geq 1$  poniżej 50. roku życia,
- u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50. rokiem życia lub u której rozpoznano raka jajnika [35].

W przypadku potwierdzenia szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej mutacji w jednym z genów *BRCA*, dostępne strategie ograniczania ryzyka wystąpienia raka jajnika lub jajowodu obejmują monitorowanie, chemoprewencję i zabieg chirurgiczny. Spośród opcji zmniejszających ryzyko wystąpienia raka jajnika i ogólną śmiertelność wśród nosicielek *BRCA*, największą skutecznością odznacza się profilaktyczne, obustronne usunięcie przydatków tj. jajowodów i jajników przed osiągnięciem 40 r.ż. lub po zakończeniu okresu rozrodczego [25], [36]. Profilaktyczne, obustronne usunięcie przydatków wiąże się z 80-90% redukcją ryzyka rozwoju raka jajnika i około 50% redukcją ryzyka raka piersi. Pomimo, że zabieg ten znacznie redukuje ryzyko rozwoju raka jajnika i raka jajowodu u nosicielek mutacji *BRCA*, to pozostaje skumulowane 3-4,3% ryzyko rozwoju raka otrzewnej po 20 latach od wykonania zabiegu. Inne dane wskazują, że kobiety z rozpoznaniem zespołu dziedzicznego raka piersi i jajnika, będące nosicielkami mutacji *BRCA* mają 3,5% (a nosicielki *BRCA1* – 3,9%) skumulowane ryzyko rozwoju nowotworów w obrębie jamy brzusznej po wykonaniu obustronnego wycięcia przydatków [36].

## **2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU, PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ**

### **2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ NA ŚWIECIE**

#### Rak jajnika

Zgodnie z danymi opublikowanymi w 2017 roku, rak jajnika znajdował się na siódmym miejscu spośród najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych na świecie oraz ósmym miejscu pod względem przyczyny zgonów z powodu choroby nowotworowej wśród kobiet [51]. Według danych z bazy Globocan, w 2020 roku rozpoznano 313 959 nowych przypadków raka jajnika na całym świecie, niezależnie od wieku, a liczba zgonów z powodu tego nowotworu wyniosła 207 252. Standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na raka jajnika w skali światowej wyniósł 6,6, a współczynnik umieralności – 4,2 na 100 000 kobiet [26].

W badaniu „Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors 2016” dokonano kompleksowej oceny zapadalności, chorobowości oraz lat z niepełnosprawnością dla 328 chorób z nowotworem złośliwym w

195 państwach i terytoriach w latach 1990-2016. Na podstawie przeprowadzonej analizy oszacowano, że w 2016 roku żyło 786 000 kobiet z rakiem jajnika, a liczba nowo rozpoznanych przypadków w danym roku wynosiła 254 000 [52].

Epidemiologia raka jajnika jest zróżnicowana w zależności od rejonu geograficznego. Najwyższe współczynniki zapadalności dostosowane do wieku są obserwowane w rozwiniętych częściach świata, w tym w Europie Środkowo-Wschodniej, Ameryce Północnej oraz Azji Południowo-Wschodniej, z częstością przekraczającą zazwyczaj 8 przypadków na 100 000 osób (odpowiednio: 10,7; 8,1 oraz 8,1 na 100 000 kobiet). W Europie Zachodniej zapadalność na raka jajnika jest niższa i wynosi 7,1 na 100 000 kobiet. Z kolei w Ameryce Południowej zapadalność jest umiarkowana i wynosi około 5,8 na 100 000 osób, podobnie jak w Północnej Afryce (5,7 na 100 000). Najniższe wskaźniki zapadalności na raka jajnika obserwowane są na Karaibach oraz w Afryce Środkowej (odpowiednio: 4,6 oraz 4,4 na 100 000) [26], [53].

W zakresie standaryzowanych wskaźników umieralności z powodu raka jajnika, najwyższe wartości odnotowuje się na wyspach Mikronezji, gdzie współczynnik umieralności odpowiada zapadalności (7,3 na 100 000 kobiet). W Europie najwyższe wskaźniki umieralności na raka jajnika obserwuje się w części środkowo-wschodniej oraz na północy (odpowiednio 5,4 oraz 4,9 na 100 000 kobiet), podczas gdy najniższa śmiertelność występuje w Południowej Afryce i Karaibach (odpowiednio: 3,3 oraz 3,2 na 100 000 kobiet). W przypadku Ameryki Północnej wskaźnik ten wynosi 4,1 [26].

W roku 2012, liczba nowych przypadków raka jajnika w Europie wyniosła 65 538, a liczba zgonów z tego powodu – 42 704 [93]. Według najnowszych danych opublikowanych przez bazę Globocan, w 2020 roku liczba nowych przypadków raka jajnika wyniosła już 66 693, w tym:

- 28 530 w Europie Środkowo-Wschodniej,
- 15 927 w Europie Zachodniej,
- 12 779 w Europie Południowej oraz
- 9 457 w Europie Północnej [26].

Liczba zgonów z powodu raka jajnika w 2020 roku w Europie wyniosła 44 053, z czego aż 17 565 zgonów odnotowano w Europie Środkowo-Wschodniej [26].

Amerykańska baza danych epidemiologicznych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*; SEER) szacuje, że w USA w 2018 roku żyło około 235 081 kobiet z rozpoznaniem raka jajnika. Szacowana liczba nowych przypadków raka jajnika w 2021 roku wynosiła 21 410, a liczba zgonów 113 770. Na podstawie danych pochodzących z bazy danych SEER w latach 2014–2018 roczna zapadalność na raka jajnika wynosiła 10,9 kobiet na 100 000, natomiast liczba zgonów sięgnęła poziomu 6,7 na 100 000 kobiet [37]. Szacunkowe dane na 2020 rok wskazywały na rozpoznanie 21 750 nowych przypadków

raka jajnika oraz 13 940 zgonów z tego powodu [55], [89], podczas gdy aktualne dane Globocan z 2020 roku wskazują, że w Ameryce Północnej zdiagnozowano 26 630 nowych przypadków raka jajnika i potwierdzono 16 451 zgonów z powodu tego nowotworu [26].

Ponad dwie trzecie przypadków nowotworów jajnika rozpoznawane jest w stadium zaawansowanym, a ponad 90% złośliwych guzów ma pochodzenie nabłonkowe (rak jajnika) [93].

Spśród nowotworów nabłonkowych jajnika (raków) najczęściej występuje rak surowiczy, następnie rak endometrioidalny, jasnokomórkowy, mieszany oraz śluzowy [5], [14].

W przybliżeniu u 41-50% chorych z nabłonkowym rakiem jajnika stwierdza się zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej tj. mechanizmu zaangażowanego w naprawę uszkodzeń DNA oraz replikację [55], [93], [104].

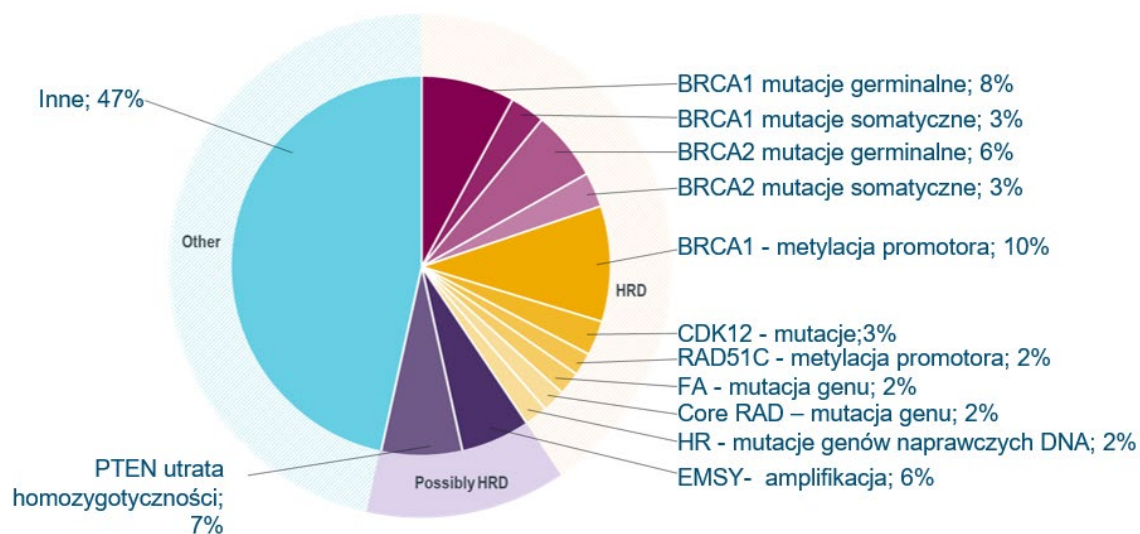
Dane z badań klinicznych wskazują, że w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą o związki platyny odsetek osób z HRD wynosi od 48% do 51% [113], [70].

**Tabela 9. Odsetek pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z niedoborem HRD, na podstawie badań klinicznych [113], [70].**

	Badanie PAOLA [113]			Badanie PRIMA [70]		
	Grupa badana	Grupa kontrolna	Łącznie	Grupa badana	Grupa kontrolna	Łącznie
<b>Liczba pacjentek podana testowi na obecność HRD</b>	537	279	806	487	246	733
<b>Pacjentki z potwierdzonym HRD</b>	255	132	387 (48,0%)	247	126	373 (50,9%)

Zaburzenia w obrębie genów *BRCA1* lub *BRCA2* mogą dotyczyć nawet do 30% chorych na raka jajnika [48]. W grupie nowotworów otrzewnej stwierdza się około 7% mutacji genu *BRCA1* [9].

W oparciu o dane z dużych badań epidemiologicznych, uwzględniających ponad 500 chorych, germinalne mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* występują u 12-14% wszystkich kobiet z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, w tym u 17% pacjentek z rakiem surowiczym o niskim stopniu zróżnicowania [54]. Mutacje somatyczne w *BRCA* stwierdza się u dodatkowych 7% chorych [55]. Częstość występowania mutacji genu *BRCA1* i/lub *BRCA2* wśród nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika uzależniona jest od regionu geograficznego czy pochodzenia etnicznego [54].



**Rysunek 2. Zaburzenia genetyczne i epigenetyczne, w przypadku których eksperymentalnie wykazano związek lub możliwy związek z mechanizmem rekombinacji homologicznej – rekombinacja homologiczna, HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej [104].**

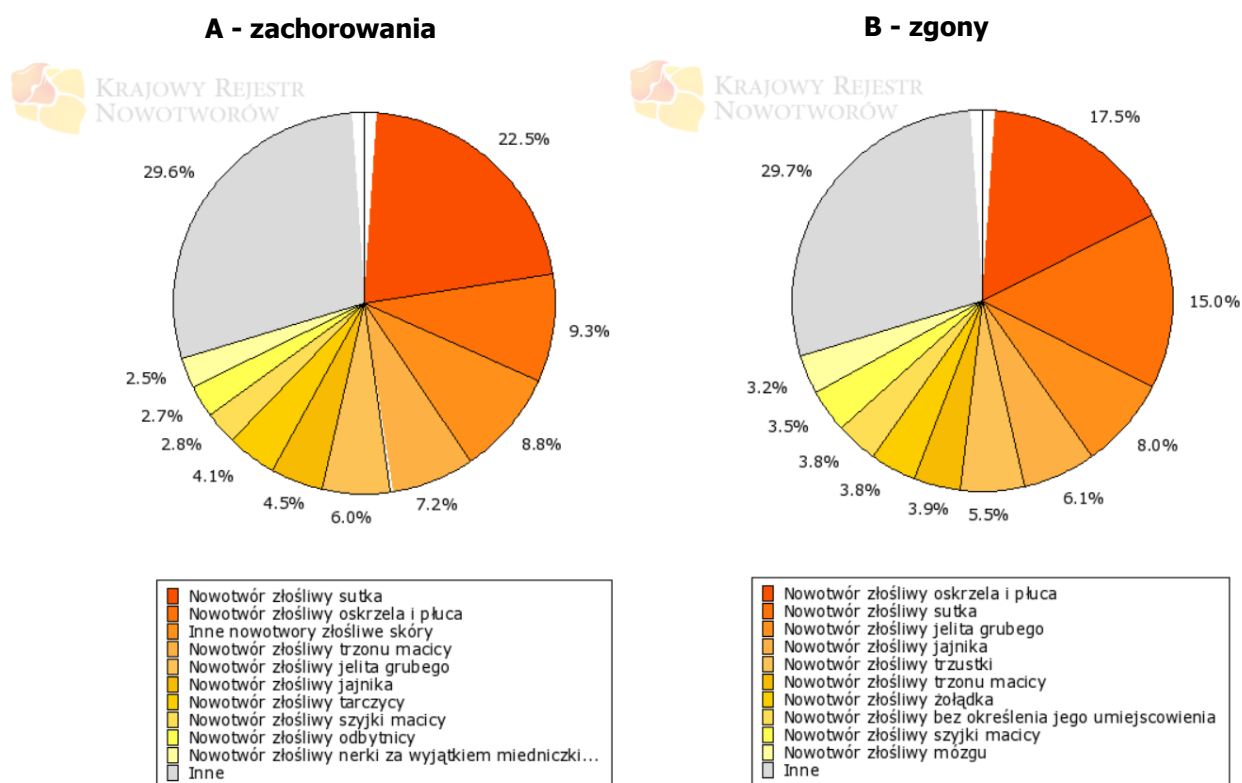
#### Rak jajowodu i rak otrzewnej

Nowotwory otrzewnej, jak i jajowodu występują znacznie rzadziej niż rak jajnika. W USA standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowania na raka otrzewnej wynosi 0,68 na 100 000 chorych, natomiast raka jajowodu - 0,37 na 100 000 osób [54].

### **2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ W POLSCE**

#### Rak jajnika

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiet rak jajnika stanowił drugą przyczynę zachorowań (po raku trzonu macicy) oraz czwartą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce w 2012 roku [7], [56]. W 2018 roku, nowotwór złośliwy jajnika stanowił 4,5% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Pod względem śmiertelności nowotwór ten zajmował 5. pozycję i odpowiadał za 6,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w populacji kobiet [56].



**Rysunek 3. Odsetek zachorowań (A) i zgonów (B) na poszczególne nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [56].**

Według danych KRN w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet w 2018 roku wynosiła 3 734, natomiast liczba zgonów wyniosła 2 829. **Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika w 2018 roku wyniósł 10,68 na 100 000 kobiet**, natomiast współczynnik umieralności - 6,54 na 100 000. Dla porównania, w 2000 roku w Polsce odnotowano 3 157 zachorowań i 2 032 zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika, a standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów były nieznacznie wyższe (odpowiednio: 11,19 oraz 6,71 na 100 000 kobiet) niż te raportowane w roku 2018 [56]. Niemniej jednak niezależnie od standaryzowanego współczynnika zachorowalności, widoczny jest trend wskazujący na większą liczbę rozpoznai i zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika na przestrzeni ostatnich 20 lat, co stanowi istotny problem epidemiologiczny.

**Tabela 10. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C56) w Polsce, w latach 2000-2018, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów; łączna liczba oraz współczynniki surowe i standaryzowane [56].**

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Łącznie	Wsp. surowy	Wsp. stand.	Łącznie	Wsp. surowy	Wsp. stand.
2000	3157	15,89	11,19	2032	10,23	6,71
2001	3193	16,07	11,19	2152	10,83	6,92
2002	3267	16,57	11,30	2171	11,01	6,87

Rok	Zachorowania			Zgony		
	Łącznie	Wsp. surowy	Wsp. stand.	Łącznie	Wsp. surowy	Wsp. stand.
2003	3371	17,11	11,47	2271	11,53	7,05
2004	3264	16,57	10,93	2273	11,54	6,98
2005	3355	17,03	11,10	2357	11,96	7,00
2006	3291	16,71	10,78	2390	12,13	7,02
2007	3214	16,32	10,42	2485	12,61	7,20
2008	3280	16,64	10,55	2507	12,72	7,05
2009	3474	17,61	11,05	2510	12,72	6,99
2010	3587	18,05	11,31	2547	12,82	6,99
2011	3527	17,75	10,85	2558	12,87	6,88
2012	3544	17,82	10,83	2432	12,23	6,40
2013	3639	18,32	10,99	2603	13,10	6,77
2014	3722	18,74	11,09	2678	13,48	6,88
2015	3735	18,82	11,22	2768	13,95	6,94
2016	3717	18,74	10,92	2639	13,30	6,38
2017	3775	19,03	10,94	2670	13,46	6,31
2018	3734	18,83	10,68	2829	14,27	6,54

Wsp.- współczynnik.

Największą liczbę zachorowań w latach 2017-2018 odnotowano w grupie kobiet w wieku 60-64 lat, natomiast zgonów w wieku 65-69 lat. U dzieci i młodych pacjentek, w wieku 0-29 lat, ryzyko zachorowania i zgonu z powodu nowotworu złośliwego jajnika jest najniższe [56].

Według danych z bazy Globocan, w 2020 roku liczba nowo zdiagnozowanych przypadków raka jajnika szacowana była na 5 077, co stanowiło 5,6% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet (piąty co do częstości występowania nowotwór złośliwy, po raku piersi, płuca, okrężnicy i trzonu macicy). Liczbę zgonów z powodu raka jajnika w 2020 oszacowano na 3 204 [116], niemniej jednak nie podano dokładnych danych w jaki sposób obliczono te wartości. Standaryzowany względem wieku i danych globalnych, współczynnik zapadalności na raka jajnika wynosił 14,7 na 100 000 kobiet, a współczynnik umieralności – 7,8 na 100 000 kobiet [116].

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



Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące pacjentek objętych opieką zdrowotną z powodu raka jajnika częściowo odpowiadają chorobowości w populacji polskiej. Liczba chorych objętych opieką zdrowotną z powodu raka jajnika w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce w 2012 r. przekroczyła 20 000, co oznacza blisko 60% wzrost w porównaniu z rokiem 2005. **Średnio 101,22 na 100 000 kobiet objęto w 2012 roku opieką zdrowotną z powodu raka jajnika.** Uwzględniając te trendy, przewiduje się, że liczba pacjentek objętych opieką zdrowotną z powodu raka jajnika (niezależnie od daty postawienia diagnozy) będzie się zwiększać w ciągu kolejnych 15 lat [7]. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56 zgodnie z danymi z NFZ w latach 2017-2019 utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła między 27249-27672 osób [121]. **W 2019 roku, po uwzględnieniu liczby kobiet żyjących w Polsce (19 829 000) [168], współczynnik chorobowości dla rozpoznania C56 wyniósł 139,5 przypadków na 100 000 kobiet.**

**Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56 (nowotworu złośliwego jajnika) według danych NFZ w latach 2017-2019 [121].**

Rok	2017	2018	2019
<b>C56 Nowotwór złośliwy jajnika</b>	27249	27259	27672

#### Rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, za względu na to, że kategorie ICD-10 do których należą te jednostki chorobowe, obejmują także inne nowotwory. Dla rozpoznania opatrzonego kodem C57 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym rak jajowodu. W Polsce, w 2018 roku liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C57 (rak jajnika) wynosiła 143, a liczba zgonów z tego tytułu wyniosła 182. **Współczynnik zachorowania standaryzowany względem populacji Europejskiej wyniósł 0,34 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonu - 0,39 [56].

W przypadku rozpoznania opatrzonego kodem C48 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej. Liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C48 w 2017 roku wynosiła 119, a liczba zgonów z tego powodu - 129. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,34 na 100 000 kobiet**, a współczynnik umieralności - 0,28 [56].

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C57 i C48 zgodnie z danymi z NFZ w latach 2017-2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C57 i C48 według danych NFZ w latach 2017-2019 [121].**

Rok	2017	2018	2019
<b>C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych</b>	1889	1789	1820
<b>C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (tylko populacja kobiet)</b>	1881	1791	1837

W 2019 roku, po uwzględnieniu liczby kobiet żyjących w Polsce (19 829 000) [168], **współczynnik chorobowości dla rozpoznania C57 wynosił 9,2 przypadków na 100 000 kobiet, a dla rozpoznania C48 – 9,3 przypadków na 100 000 kobiet.**

### 2.6.3. WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ PROCESU REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ U CHORYCH Z RAKIEM JAJNIKA W POPULACJI POLSKIEJ

Nie zidentyfikowano danych odnoszących się do epidemiologii zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej, innych niż mutacje *BRCA1/2* w populacji polskich pacjentek z rakiem jajnika, co zapewne wynika z faktu że diagnostyka pod kątem HRD nie jest rutynowo stosowana w Polsce.

Zidentyfikowane dane dla populacji polskiej wskazały, że częstość germinalnych lub somatycznych mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2* wynosi około 25%, a zdecydowana większość mutacji dotyczy genu *BRCA1* [57], [58], [87].

W Polsce, do najczęstszych mutacji genu *BRCA1* należą: 5382insC (31,8-51%), C61G (20-47%), 4153delA (11%), 185delAG (9,1%) [23], [57].

W populacji polskiej mutacje w genie *BRCA2* są rzadkie i trudne do wykrycia [23]. Jak wykazały badania 200 polskich rodzin z silną agregacją raków piersi/ jajnika, mutacje konstytucyjne genu *BRCA2* występują w tej grupie rzadko tj. z częstością około 4% [15].

**Tabela 13. Częstość występowania mutacji *BRCA1/2* wśród pacjentek z rakiem jajnika w Polsce oraz zastosowane terapie.**

Polska/region	Lata zbierania danych	Częstość występowania mutacji <i>BRCA1/2</i>	Cechy nowotworu u pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i>	Zastosowane leczenie
<b>Ośrodek w Gdańsku [42]</b>	1997-2002/2003	<i>BRCA1</i> (warianty patologiczne): 9% <i>BRCA1/2</i> ; (warianty niesklasyfikowane): 8,0%	- stopień zaawansowania III i IV według FIGO: 89%; - stopień zróżnicowania G3: 50%; - typ histologiczny: surowiczy brodawkowaty 83%; endometroidalny: 0% (brak danych).	Zakres cytoredukcji: - brak choroby resztkowej: 17%; - zmiany resztkowe <1 cm: 61%; - zmiany resztkowe >1 cm  Zastosowana chemioterapia: - paklitaksel+cisplatyna: 48%,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Polska / region	Lata zbierania danych	Częstość występowania mutacji <i>BRCA1/2</i>	Cechy nowotworu u pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i>	Zastosowane leczenie
				- cisplatyna+cyklofosfamid: 44%
<b>Ośrodek w Krakowie [43]</b>	2004-2009	Mutacje <i>BRCA1</i> : brak danych na temat odsetka na tle ogólnej populacji z rakiem jajnika	Spośród pacjentek z zaawansowanym nowotworem: - stopień zróżnicowania G2-G3: 95,8%; - typ histologiczny: surowiczny 44,7%; endometroidalny: 23,4%.	Zakres cytotoredukcji: - optymalna <1 cm: 44,7%  Zastosowana chemioterapia: - oparta na związkach platyny: 100%, w tym: paklitaksel+związek platyny: 70,2%
<b>Szczecin oraz 15 innych miast [57]</b>	1999-2001	<i>BRCA1</i> (3 najczęstsze mutacje): 13,5% w niewyselekcjonowanej grupie chorych z rakiem jajnika; 32,8% w grupie chorych z rodzinnym rakiem jajnika	Brak danych	-
<b>Ośrodek w Krakowie [58]</b>	2004-2009	<i>BRCA1</i> (germinalne mutacje): 12,1%	- stopień zaawansowania III i IV według FIGO: 89,4%; - stopień zróżnicowania G2-G3: 97,3%; - typ histologiczny: surowiczny 37,9%; endometroidalny: 25,8%.	Zakres cytotoredukcji: - całkowita: 37,9% - częściowa: 62,1%  Zastosowana chemioterapia uzupełniająca: - cisplatyna /karboplatyna+taksan: 72,7% - cyklofosfamid+adriamycyna: 7,6% - cyklofosfamid: 10,6% - karboplatyna: 9,1%
<b>Ośrodek w Gdańsku [87]</b>	1994-2004	<i>BRCA1/2</i> (patogenne mutacje zarodkowe): 13,9%, w tym 81% mutacje <i>BRCA1</i> i 19% mutacje <i>BRCA2</i>	- stopień zaawansowania III i IV według FIGO: 84%; - stopień zróżnicowania G2-G3: 100%; - typ histologiczny: surowiczny 72%; 0% (brak danych).	Zastosowana chemioterapia: - oparta na związkach platyny: 100%.
<b>Ośrodki w Gdańsku i Gdyni [83]</b>	2012-2013	14,9%, w tym 80% mutacje <i>BRCA1</i> i 20% mutacje <i>BRCA2</i>	- typ histologiczny: surowiczny gruczolakorak 85%; endometroidalny 15%.	-
<b>Ośrodek w Warszawie [84]</b>	2002-2008	13,6%	- stopień zaawansowania według FIGO III-IV 82,4% - stopień zróżnicowania G2-G3: 56,0%	Zastosowana chemioterapia: - oparta na związkach platyny: 100%.
<b>Ośrodki w Gdańsku i Gdyni [86]</b>	bd	24,8%	- stopień zaawansowania według FIGO III-IV 72,0%	-
<b>Ośrodek w Kielcach [85]</b>	2014-2016	12,8%	-	-

Dane z polskich ośrodków klinicznych wskazują, że w przypadku ponad 80% chorych, zdiagnozowany BRCA-dodatni rak jajnika znajdował się w III/IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO [58], [84]. U około 50% pacjentek [42], [84], a w innym badaniu [87] u wszystkich (100%) pacjentek z rakiem jajnika i z mutacjami w *BRCA1/2* nowotwór ten cechował się niskim stopniem zróżnicowania tj. G2 i/lub G3. Ponadto, 42,5-46,9% chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź [43], [58], a 45,5% pacjentek – częściową odpowiedź na skojarzoną chemioterapię opartą na pochodnych platyny [58].

Spśród pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* w ramach chemioterapii uzupełniającej po zabiegu operacyjnym stosowano schematy zawierające pochodne platyny [42], [58], [87].

## **2.7. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE U CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ**

### **2.7.1. ZASADY LECZENIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ**

Podstawą pierwotnego leczenia raka jajnika jest skojarzenie zabiegu chirurgicznego oraz chemioterapii [4], [18], [27]. Podejście terapeutyczne w raku jajnika powinno opierać się na założeniu, że spodziewany zysk w wyniku leczenia powinien zawsze przeważać nad przewidywanymi działaniami niepożądanymi. Z tego powodu postępowanie terapeutyczne w odniesieniu do pacjentek leczonych po raz pierwszy z powodu raka jajnika, w sytuacji gdy prawdopodobieństwo wyleczenia jest duże, jest znacznie bardziej agresywne niż ma to miejsce w przypadku leczenia nawrotów choroby. Wznowę nowotworu jajnika powinno traktować się jako proces (stan) przewlekły [18].

#### **Leczenie chirurgiczne**

Zabieg chirurgiczny jest standardem postępowania w przypadku pierwszego rzutu raka jajnika, a jego celem jest potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz całkowita lub optymalna cytoredukcja nowotworu [4], [6], [18], [27].

Wyróżnia się następujące typy leczenia chirurgicznego:

- operację cytoredukcyjną polegającą na usunięciu maksymalnej masy guza pierwotnego i ognisk przerzutowych,
- operację odroczoną (ang. *interval cytoreductive surgery*), który to zabieg przeprowadzany jest po zastosowaniu krótkiego cyklu chemioterapii indukcyjnej (zazwyczaj 3-4 cykli) i pozwala na usunięcie znacznej masy nowotworu, a zarazem zwiększa szanse na skuteczność pooperacyjnej chemioterapii,
- wtórną operację cytoredukcyjną (ang. *secondary cytoreductive surgery*) wykonywaną u chorych, u których po zakończeniu uzupełniającego leczenia stwierdza się ogniska przetrwałej choroby nowotworowej,
- operację drugiego wglądu (ang. *second look surgery*) mającą na celu weryfikację uzyskanej odpowiedzi na leczenie,
- operację paliatywną (ang. *palliative secondary surgery*) przeprowadzaną u chorych z objawami progresji choroby, które zagrażają bezpośrednio życiu (np. w przypadku wystąpienia niedrożności jelit) [18], [27].

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

W niskich stopniach zaawansowania tj. I–IIA leczenie chirurgiczne obejmuje: obustronne usunięcie przydatków; całkowite wycięcie macicy; wycięcie sieci większej; pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego; pobranie rozmazów oraz losowe pobranie wycinków z otrzewnej; wykonanie limfadenektomii miedniczej i aortalnej [27].

W przypadku młodych, nieposiadających dzieci kobiet z rozpoznaniem choroby we wczesnym stadium zaawansowania oraz chcących zachować zdolność do prokreacji, zabieg chirurgiczny może zostać ograniczony do jednostronnego usunięcia chorego jajnika z jajowodem. Leczenie oszczędzające jest rozsądną alternatywą postępowania w tej grupie pacjentek, a przeżycia chorych w porównaniu z radykalną chirurgią są korzystne [6]. Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje resekcję macicy wraz z przydatkami i siecią wraz z resekcjami narządów zajętych przez nowotwór. W czasie zabiegu operacyjnego usuwane są również powiększone węzły chłonne zaotrzewnowe [18].

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

### **Radioterapia**

Znaczenie radioterapii w leczeniu raka jajnika jest ograniczone do leczenia zmian ogniskowych, np. w przypadku przerzutów do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych czy układu kostnego [18].

### **Chemioterapia**

Chemioterapia podawana w 6 cyklach jest podstawową metodą leczenia w przypadku zaawansowanego raka jajnika. Stosowanie leków cytotoksycznych nie jest natomiast rekomendowane u pacjentek w bardzo wczesnym stopniu zaawansowania choroby (stopień IA według FIGO) i z wysokim lub średnim

stopniem zróżnicowania nowotworu (G1, G2) oraz pełnym protokołem chirurgiczno-patologicznym. Dodatkowo nie zaleca się stosowania terapii cytotoksycznej u osób, u których spodziewane ryzyko jest wyższe niż możliwe do uzyskania korzyści [18].

Chemioterapia pierwszej linii w raku jajnika opiera się głównie na podawaniu związków platyny tj. cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z paklitaksem w różnym dawkowaniu w zależności od stopnia zaawansowania choroby. **Standardem postępowania jest dwulekowy schemat: paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinym wlewie i karboplatyna w dawce zależnej od AUC, podawane dożylnie pierwszego dnia 21-dniowego cyklu (przez 6 kolejnych cykli)** [18], [27].

Opcje chemioterapii pierwszej linii w raku jajnika w zależności od stopnia zaawansowania choroby zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [18].**

Stopień zaawansowania według FIGO		Schemat chemioterapii
I	A/B G1	Obserwacja*
I	A/B G2 i G3/C	Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5-7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 3–6 podań
II-IV - standard		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5-7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań
II-IV - alternatywy		Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> w dniu 2. lub Paklitaksel 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., 8. i 15. + karboplatyna AUC 6 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań lub Paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) + karboplatyna AUC 2 <i>i.v.</i> (wlew 30-minutowy) co 7 dni – 18 podań lub Docetaksel 60-75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna <i>i.v.</i> AUC 5-6 (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni – 6 podań
II-IV z wielkością zmian resztkowych o średnicy <1 cm		Paklitaksel 135 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 24-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75-100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.p.</i> w dniu 2. + paklitaksel 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.p.</i> w dniu 8. co 21 dni – 6 podań
III z wielkością zmian resztkowych o średnicy >1 cm, IV oraz chore nieoperowane		Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5-7,5 <i>i.v.</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1., co 21 dni + bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg m.c. co 21 dni od 1. lub 2. chemioterapii (w sumie 18 podań)**

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

Należy podkreślić, że cisplatynę oraz karboplatynę cechuje podobna skuteczność terapeutyczna, niemniej karboplatyna charakteryzuje się lepszą tolerancją i wygodniejszym sposobem podawania [18], [20]. Z kolei stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji za pomocą sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych. Aktualnie obowiązujący program lekowy B.50 pt. „Leczenie chorych

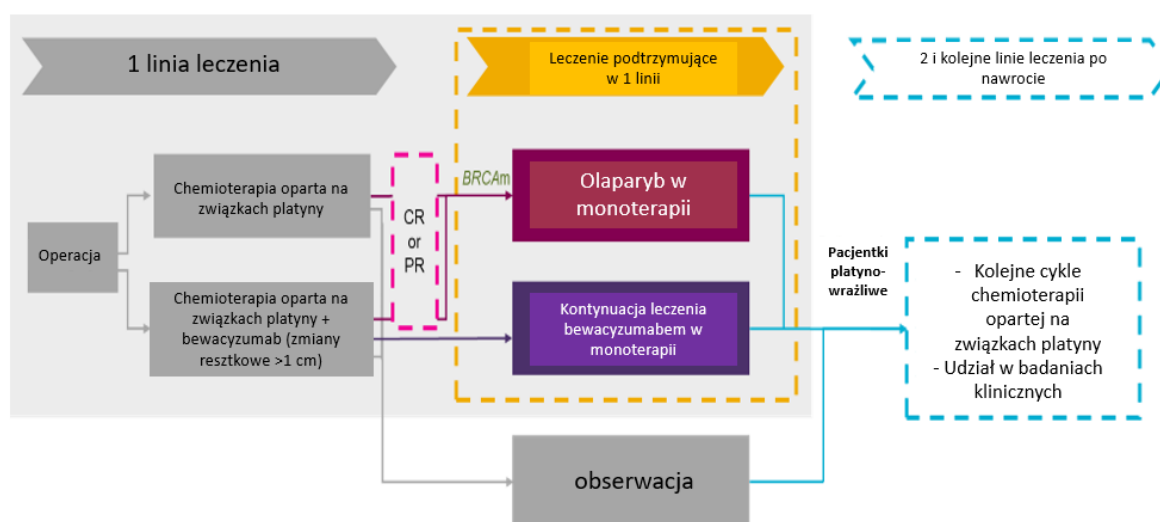
na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)“ dopuszcza leczenie pacjentek z nowo rozpoznany rakiem jajnika dwoma substancjami czynnymi:

- olaparybem jako leczenie podtrzymujące w przypadku obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, po odpowiedzi na chemioterapię opartą o leczenie zawierające pochodne platyny

oraz

- bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią a następnie jako leczenie konsolidujące: w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem jajnika — FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm (R>1, tzw. chore wysokiego ryzyka nawrotu choroby) [92].

W przypadku pozostałych pacjentek, które nie otrzymały olaparybu w leczeniu podtrzymującym albo bewacyzumabu w leczeniu konsolidującym nie jest refudowana do tej pory żadna terapia podtrzymująca. Aktualnie w Polsce pacjentki z nowo rozpoznaną chorobą w IV stopniu zaawansowania, III stopniu z wielkością zmian resztkowych po zabiegu cytoredukcyjnym o średnicy >1 cm oraz pacjentki nieoperowane, mogą być leczone trójlekowym schematem chemioterapii obejmującym podanie karboplatyny, paklitakselu oraz bewacyzumabu, a następnie otrzymać terapię podtrzymującą z zastosowaniem bewacyzumabu w monoterapii [18]. Ponadto pacjentki z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą o związki platyny, mogą otrzymywać w ramach leczenia podtrzymującego olaparyb w monoterapii [92]. W przypadku pozostałych pacjentek, po osiągnięciu remisji choroby, wytyczne nie wymieniają żadnego aktywnego leczenia podtrzymującego; zalecana jest natomiast uważna obserwacja oraz regularna kontrola [18].



**Rysunek 4. Uproszczony schemat przedstawiający leczenie pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (w stopniu III-IV wg FIGO) – opracowanie własne, na podstawie referencji [18], [92]. BRCAm – pacjentki z mutacją *BRCA1* i/lub *BRCA2*; CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie.**

### Leczenie nawrotów choroby

Pomimo, że większość pacjentek odpowiada na zastosowane leczenie pierwszej linii, w zaawansowanym nowotworze jajnika mediana czasu do progresji utrzymuje się na poziomie 18 miesięcy [32]. Obecnie dostępne metody tylko w wyjątkowych przypadkach pozwalają na całkowite wyleczenie, dlatego nawrót raka jajnika traktuje się jako chorobę przewlekłą, nieuleczalną. Celem terapii jest wtedy łagodzenie objawów choroby oraz wydłużenie czasu do progresji lub kolejnej wznowy [18].

Wtórny zabieg chirurgiczny można rozważyć w przypadku: wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii, braku płynu w jamie brzusznej, potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany oraz dobrego stanu ogólnego chorej [18], [27].

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

Wybór chemioterapii w II linii leczenia jest uzależniony od wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny, co również determinuje rokowanie. Kategorie chorych są wyznaczone na podstawie efektów leczenia I linii oraz od czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia I linii do nawrotu choroby [18], [27]. Jedynie u 3,7% pacjentek wznowa następuje po 60-120 miesiącach od zakończenia leczenia I linii [18]. Chociaż pacjentki, które utrzymują wrażliwość na pochodne platyny po nawrocie, mogą być ponownie leczone chemioterapią opartą na platynie w 2 linii leczenia, **z czasem większość z nich (około 80%) ostatecznie staje się oporna na związki platyny** [71], [72].

**Tabela 15. Kategorie chorych w zależności od wrażliwości na terapię pochodnymi platyny w pierwszej linii leczenia oraz efekt kliniczny zastosowanej terapii [18], [27].**

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

W przypadku chorych platynoopornych nie wykazano wyższej skuteczności chemioterapii wielolekowej nad monoterapią, a rokowanie jest niekorzystne. Dodanie bewacyzumabu do leczenia cytostatycznego znacznie wydłuża czas do progresji choroby.

U pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2* z chorobą nawrotową:

- w Polsce, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie po minimum 2 linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny istnieje możliwość refundowanego zastosowania olaparybu w monoterapii pod warunkiem, że nie był on stosowany we wcześniejszych liniach leczenia [1], [18];



- w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie  $\geq 2$  liniami chemioterapii można rozważyć zastosowanie rucaparybu (nierefundowanego w Polsce) w monoterapii;

Wytyczne PTGO z 2017 roku [18] wskazały jedynie, że u chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie nosicielek mutacji *BRCA1/2*, zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym istotnie wydłuża czas do progresji.

Chemioterapia w przypadku nawrotów w pacjentów platynowrażliwych oparta jest na reindukcji z wykorzystaniem wielolekowych schematów uwzględniających pochodne platyny. Schematy złożone są skuteczniejsze od monoterapii. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następującym podawaniem tego leku w ramach terapii podtrzymującej wydłuża czas wolny od progresji choroby [18]. Jednocześnie, bewacyzumab nie jest w Polsce refundowany w leczeniu choroby nawrotowej.

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

**Tabela 16. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii [18].**

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

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

U pacjentek z podtypem niskodojrzałego raka jajnika z mutacją genów *BRCA1/2* po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnej platyny, w sytuacji osiągnięcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie platynami, zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego, wydłuża czas do progresji choroby [18].

## 2.7.2. DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ PROCESU REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ

Diagnostyka zaburzeń HRD, innych niż mutacje *BRCA1* i/lub *BRCA2* nie jest aktualnie refundowana jak również rutynowo stosowana w Polsce, z uwagi na jej koszt oraz brak refundacji spersonalizowanej terapii dla pacjentek z takimi zaburzeniami. Sukcesywnie zwiększająca się liczba badań wskazujących na wysoką skuteczność inhibitorów PARPi – olaparybu [113], niraparybu [70] czy weliparybu [164] w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika, nie tylko z mutacjami BRCA, ale także z innymi niedoborami HRD (niestabilnością genomu) stwarza potrzebę wprowadzenia zwalidowanych testów HRD do praktyki klinicznej, pozwalających na wyodrębnienie subpopulacji pacjentek, które odnosiłyby największe korzyści z takiej terapii.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej ESMO wskazują na użyteczność [73] testów HRD w identyfikacji pacjentek, które odniosłyby korzyści z zastosowania inhibitorów PARP. W ramach dyskusji ESMO przy okrągłym stole [74], dotyczącej zastosowania inhibitorów PARP w ramach I linii leczenia, do kluczowych wniosków wskazano, że:

- u pacjentów z guzami HRD-dodatnimi (tj. z niedoborem procesu rekombinacji homologicznej) istnieje znacząca i klinicznie istotna korzyść z dodania terapii podtrzymującej inhibitorem PARP (w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem) po odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie;
- testy molekularne dla HRD są lepszymi wskaźnikami stosowania inhibitorów PARP niż tradycyjne czynniki kliniczne.

Podobnie wytyczne NCCN z 2021 roku oprócz testowania pod kątem mutacji *BRCA1/2* wskazują, że inne metody określania statusu rekombinacji homologicznej (np. niestabilności genomowej, utraty heterozygotyczności) mogą być rozważane, a status rekombinacji homologicznej może dostarczać informacji o wielkości korzyści z zastosowania terapii inhibitorami PARP [94].

**Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej diagnostyki niedoborów HRD (stan na wrzesień 2021).**

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Informacja dotycząca diagnostyki HRD
<b>Stany Zjednoczone</b>  <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> <b>2021[94];</b> <b>2020 [100]</b>	Wytyczne wskazują, że w przypadku braku mutacji <i>BRCA1/2</i> , status rekombinacji homologicznej może dostarczać informacji o wielkości korzyści z zastosowania terapii inhibitorami PARP. Dodatkowo oprócz testowania pod kątem mutacji <i>BRCA1/2</i> inne metody określania statusu rekombinacji homologicznej (np. niestabilności genomowej, utraty heterozygotyczności) mogą być rozważane (kategoria rekomendacji 2A).
<b>Europa</b>  <i>European Society for Medical</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trafność kliniczną testów na HRD ocenia się obecnie pod kątem korzyści z terapii inhibitorami PARP.</li> <li>• Testy mutacji germinalnych i somatycznych <i>BRCA</i> oraz niestabilności genomowej pozwalają przewidzieć prawdopodobną wielkość korzyści z inhibitorów PARP.</li> </ul>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Informacja dotycząca diagnostyki HRD																																								
<p><b>Oncology (ESMO) 2020 [73]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istniejące testy HRD nie pozwalają na konsekwentną identyfikację podgrupy pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z inhibitorów PARP w większości badań.</li> <li>HRD jest jednostką dynamiczną i potrzebne są lepsze biomarkery, które wychwytyją aktualny stan biegu rekombinacji homologicznej.</li> </ul> <p><b>Tabela 18. Podsumowanie krytycznego przeglądu dowodów dotyczących testów wykrywających niedobory rekombinacji homologicznej (HRD).</b></p> <table border="1" data-bbox="411 584 1378 1361"> <thead> <tr> <th>Test HRD</th> <th>Poziom dowodów dla danego testu</th> <th>Kliniczna ważność (validity)</th> <th>Użyteczność (utility) kliniczna w 1 linii leczenia podtrzymującego</th> <th>Użyteczność kliniczna w leczeniu raka nawrotowego platynowrażliwego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Germinalna mutacja BRCA</td> <td>I</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> </tr> <tr> <td>Guzowa mutacja BRCA</td> <td>I</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> </tr> <tr> <td>Somatyczna mutacja BRCA</td> <td>I/II</td> <td>dobra/dostateczna</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> </tr> <tr> <td>Mutacja genów HRR inna niż BRCA</td> <td>II</td> <td>marginalna</td> <td>brak dowodów</td> <td>marginalna</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Testy genomowej „blizny” rekombinacji homologicznej</b></td> </tr> <tr> <td>GIS (wskaźnik niestabilności genomu)</td> <td>I</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> <td>dobra</td> </tr> <tr> <td>LOH (wskaźnik utraty heterozygotyczności)</td> <td>II</td> <td>dobra</td> <td>brak dowodów</td> <td>dobra</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dla każdego testu HRD, oceniono poziom wiarygodności (LOE; ang. <i>level of evidence</i>) wg kryteriów Simona i przedstawiono ocenę zastosowań genomicznych w praktyce i ranking profilaktyczny (EGAPP). W przypadku rankingu EGAPP ważność kliniczną definiuje się jako „dokładność przewidywania aktywności inhibitora PARP” a użyteczność kliniczną opisuje „dokładność przewidywania korzyści z inhibitora PARP” w warunkach leczenia pierwszej linii lub w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego nowotworu. Kliniczna użyteczność jest oceniana jako dobra, dostateczna albo marginalna, gdzie marginalna oznacza, że badania mogły nie być ogólnie słabe, ale mogły nie być zaprojektowane by odpowiedzieć na konkretne pytanie. Ranking LOE i EGAPP ma na celu ocenę testów genomicznych (niefunkcyjnych) i odnosi się tylko dla testów HRD, dla których istnieją wystarczające dowody kliniczne do oceny. Guzowe BRCA zawiera zarówno germinalne (dziedziczne) jak i somatyczne (nabyte) mutacje BRCA.</p> <p>Rekomendacje dotyczące klinicznej użyteczności testów HRD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramach I linii terapii podtrzymującej, zalecane jest przeprowadzenie rutynowo testów na obecność mutacji BRCA (germinalnych i somatycznych), w celu identyfikacji pacjentek z niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, które powinny otrzymać inhibitory PARP (poziom zgodności: 100%);</li> <li>w ramach I linii terapii podtrzymującej rozsądne jest przeprowadzenie zwalidowanego testu HRD aby zidentyfikować podgrupę pacjentek z BRCA typu dzikiego, które mają najmniejsze szanse na skorzystanie z terapii inhibitorami PARP (poziom zgodności: 100%);</li> <li>w przypadku pacjentek z rakiem nawrotowym, platynowrażliwym zasadne jest stosowanie testów wykrywających mutacje BRCA i zwalidowanych testów HRD w celu przewidzenia prawdopodobnej wielkości korzyści z PARPi z uwzględnieniem ryzyka i korzyści z terapii podtrzymującej (poziom zgodności: 100%).</li> </ul>	Test HRD	Poziom dowodów dla danego testu	Kliniczna ważność (validity)	Użyteczność (utility) kliniczna w 1 linii leczenia podtrzymującego	Użyteczność kliniczna w leczeniu raka nawrotowego platynowrażliwego	Germinalna mutacja BRCA	I	dobra	dobra	dobra	Guzowa mutacja BRCA	I	dobra	dobra	dobra	Somatyczna mutacja BRCA	I/II	dobra/dostateczna	dobra	dobra	Mutacja genów HRR inna niż BRCA	II	marginalna	brak dowodów	marginalna	<b>Testy genomowej „blizny” rekombinacji homologicznej</b>					GIS (wskaźnik niestabilności genomu)	I	dobra	dobra	dobra	LOH (wskaźnik utraty heterozygotyczności)	II	dobra	brak dowodów	dobra
Test HRD	Poziom dowodów dla danego testu	Kliniczna ważność (validity)	Użyteczność (utility) kliniczna w 1 linii leczenia podtrzymującego	Użyteczność kliniczna w leczeniu raka nawrotowego platynowrażliwego																																					
Germinalna mutacja BRCA	I	dobra	dobra	dobra																																					
Guzowa mutacja BRCA	I	dobra	dobra	dobra																																					
Somatyczna mutacja BRCA	I/II	dobra/dostateczna	dobra	dobra																																					
Mutacja genów HRR inna niż BRCA	II	marginalna	brak dowodów	marginalna																																					
<b>Testy genomowej „blizny” rekombinacji homologicznej</b>																																									
GIS (wskaźnik niestabilności genomu)	I	dobra	dobra	dobra																																					
LOH (wskaźnik utraty heterozygotyczności)	II	dobra	brak dowodów	dobra																																					

Jednym ze zwalidowanych testów służących do wykrywania HRD jest Myriad MyChoice, który w 2020 roku został zatwierdzony przed FDA [169] i stosowany był w badaniach dla olaparybu [113], niraparybu [70].

Test ten mierzy trzy różne składniki w celu oceny niestabilności genomu: utratę heterozygotyczności w całym genomie, alleliczną nierównowagę telomeryczną i abberacje genomowe na dużą skalę, które są miarami ciągłymi z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami i punktacją, a także pozwala na określenie statusu BRCA guza. Złożony wskaźnik niestabilności genomu GIS obliczany w teście Myriad MyChoice (ang. *genomic instability score*, zwany również wskaźnikiem HRD) jest wyliczany na podstawie sumy niezależnie uzyskanych wyników z pomiarów poszczególnych zjawisk genomowych nagromadzonych w komórkach nowotworowych. Niższy wynik ( $GIS < 42$ ) określa mniejsze prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej w komórkach nowotworowych, a wyższy wynik ( $GIS \geq 42$ ) określa wyższe prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej w komórkach nowotworowych w czasie pobierania próbki z uwzględnieniem ekspozycji na czynniki uszkodzające DNA [2], [170].

Alternatywy obejmują test FoundationFocus™ CDxBRCA-LOH [171], czy AMOGEN\_AmoyDx® HRD Focus Panel [172] oraz inne niekomercyjne platformy testowe, które mogą zostać opracowane w ramach systemów opieki zdrowotnej.

Technologia badania diagnostycznego HRD w oparciu o technologię Myriad myChoice jest już dostępna w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

### 2.7.3. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH PO TERAPII

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

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

- badania przedmiotowego i podmiotowego;

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

Po wykonaniu badań obrazowych oraz stężenia markerów nowotworowych, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników leczenia zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), zaprezentowanymi w poniższych tabelach [18], [90].

**Tabela 19. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [90].**

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

W badaniu PAOLA-1 [113], poza częściową i całkowitą odpowiedzią na leczenie zastosowano również termin „brak istnienia objawów choroby” (ang. *no evidence of disease*; NED) odnoszący się do braku jakichkolwiek mierzalnych i możliwych do oceny zmian chorobowych po operacji cytoredukcyjnej wraz z brakiem objawów choroby w obrazie radiologicznym oraz prawidłowym stężeniem antygeny CA-125 po chemioterapii. Formalnie NED nie jest rodzajem odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (dotyczących zmian mierzalnych), niemniej jest stanem wskazującym na optymalną reakcję na zastosowane leczenie.

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

**Tabela 20. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [91].**

Kategoria chorych	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
<b>Nabłonkowe nowotwory jajnika i jajowodu</b>		
<b>Stopień zaawansowania I-IV według FIGO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podmiotowe i przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, badaniem <i>per rectum</i> oraz przezpochwowym USG,</li> <li>• oznaczenie stężenia antygenu CA-125,</li> <li>• badania obrazowe,</li> <li>• zalecana konsultacja genetyczna, jeżeli nie została wcześniej przeprowadzona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• co 3 miesiące w pierwszych 2 latach; co 3-6 miesięcy w 3. roku, co 6 miesięcy do 5 lat, a następnie co 12 miesięcy,</li> <li>• w chwili rozpoczynania obserwacji lub powtórnie w momencie wystąpienia nowego zachorowania w rodzinie.</li> </ul>

Zgodnie z programem lekowym B.50 [92], w celu monitorowania leczenia podtrzymującego olaparybem u pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub rakiem otrzewnej z mutacją w genie *BRCA*, wykonywane są następujące badania:

- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych – nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; przy wzroście stężenia CA-125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach - przekraczającym 2-krotną wartości nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;
  - oznaczenie stężenia CA-125 – nie rzadziej niż co 1 miesiąc;
  - pozostałe badania w zależności od wskazań klinicznych;
  - ocena progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST;
- a ponadto: morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i bilirubiny w surowicy, oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej oraz inne badanie w razie wskazań klinicznych [92].

## 2.8. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWEJ

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2021 roku [92], w Polsce w terapii raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i pierwotnego raka otrzewnej (C48) refundowany jest szereg substancji czynnych, które zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i pierwotnego raka otrzewnej (C48), z podziałem na kategorie dostępności [92].**

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
<p><b>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)</b></p>	<p><b>Rozpoznanie C56</b> <u>Nowotwór złośliwy jajnika</u> bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, tiotepa, topotekan (doustnie; wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina</p> <p><b>Rozpoznanie C57</b> <u>Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych</u> bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina</p> <p><b>Rozpoznanie C48</b> <u>Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej</u> bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel, tiotepa, topotekan (wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina, temozolomid (u dzieci do 18. roku życia), leuprolina (przestrzeń zaotrzewnowa w przypadku: <i>agresywnego naczyńniakośluzaka (angiomyxoma aggressivum) lub mięsaka podścieliskowego macicy</i>)</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach programów lekowych (część B) [poziom refundacji 100%]</b></p> <p><b>Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C58)”</b></p>	<p><b><u>Leczenie chorych bewacyzumabem na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</u></b> <u>Podstawowe kryteria kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej,</li> <li>• stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji &gt;1cm,</li> <li>• niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika. Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa jest dopuszczalna,</li> <li>• stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO,       <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek powyżej 18 roku życia,</li> <li>• określone, akceptowalne wyniki badania morfologii krwi, wskaźniki koagulacyjne, wskaźniki czynności nerek i wątroby,</li> <li>• wykluczenie ciąży,</li> </ul> </li> <li>• brak przeciwwskazań do chemioterapii karboplatyną oraz paklitakselem,       <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobecność przeciwwskazań do zastosowania bewacyzumabu.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Schemat i dawkowanie leków w programie</u></p> <p><b>1. Karboplatyna z paklitakselem:</b> karboplatyna (AUC 5-6) – dzień 1; paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1. Rytm: co trzy tygodnie. 6 cykli.</p> <p><b>2. Bewacyzumab</b> -7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut - dzień 1. Rytm: co 3 tygodnie. 18 cykli.</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
	<p><b><u>Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2</u></b></p> <p>a) <u>Kryteria kwalifikacji chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (leczenie olaparybem tylko pod postacią tabletek)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg. FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</li> <li>• obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej);       <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;           <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;</li> <li>• wiek powyżej 18 roku życia;</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• odpowiednie wyniki badania morfologii krwi z rozmazem, czynności wątroby i nerek;       <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykluczenie ciąży.</li> </ul> </li> </ul> <p>b) <u>Kryteria kwalifikacji chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek jest ograniczone tylko do leczenia podtypu surowiczego zgodnie z ChPL dla kapsułek),</li> <li>• obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej);</li> <li>• platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);</li> <li>• wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;</li> <li>• całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;       <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;</li> <li>• wiek powyżej 18 roku życia;</li> </ul> </li> <li>• odpowiednie wyniki badania morfologii krwi z rozmazem, wskaźniki czynności wątroby i nerek;       <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykluczenie ciąży.</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Schemat i dawkowanie olaparybu w programie</u> Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją</p>

**W Polsce refundowana jest diagnostyka mutacji BRCA1/2, natomiast diagnostyka innych niedoborów HRD nie jest finansowana ze środków publicznych.**

**Wnioskowana interwencja, tj. olaparyb w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej:**

- z niedoborem rekombinacji homologicznej (pod postacią mutacji BRCA1/2 lub z innymi niż mutacje BRCA1/2 zaburzeniami rekombinacji homologicznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub brak istnienia dowodów choroby) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny w połączeniu z bewacyzumabem,



**nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [92].**

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

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

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia (przede wszystkim pierwszej linii) zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej opublikowane po 2010 roku, niemniej jednak olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z niedoborem HRD został zarejestrowany zarówno przez EMA jak i FDA relatywnie niedawno, bo w 2020 roku [2], [89], [108], na podstawie badania PAOLA-1 [113], którego wyniki zostały opublikowane w 2019 roku, stąd wcześniejsze wytyczne nie rozpatrywały stosowania tej terapii.

**Tabela 22. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących pierwszej linii leczenia raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stan na listopad 2021).**

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p><b>Polska</b></p> <p><i>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)</i></p>	<p><b>2015 [19]; aktualizacja – 2017 [18]</b></p>	<p><b>Zalecenia ogólne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawą leczenia nowo rozpoznanego raka jajnika jest terapia skojarzona, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.</li> <li>• Celem pierwotnego leczenia chirurgicznego jest: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz całkowita, ewentualnie optymalna cytoredukcja nowotworu. Zakres zabiegu operacyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od zaawansowania klinicznego.</li> <li>• W przypadku zaawansowanego raka jajnika pierwszorzędowym celem zabiegu chirurgicznego w przypadku jest całkowita cytoredukcja – brak makroskopowych resztek choroby. Celem zabiegu jest usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych. W przypadku niemożności osiągnięcia tego celu należy dążyć do cytoredukcji optymalnej (pozostawienia resztek &lt;1 cm średnicy).</li> <li>• W przypadku gdy przeprowadzenie co najmniej optymalnej cytoredukcji u pacjentek w III i IV stopniu FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej – <b>neoadjuwantowej chemioterapii według typowego schematu z paklitakselem i karboplatiną wraz z bewacyzumabem.</b></li> <li>• Większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do systemowego leczenia chemicznego. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB (według FIGO) G1, G2 (tzw. grupa dobrego rokowania) po pełnej chirurgicznej ocenie stopnia zaawansowania.</li> <li>• U pozostałych chorych w stopniu I podstawą leczenia pierwszego rzutu jest skojarzenie pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu (paklitaksel), podawana dożylnie w schemacie co 21 dni. Leczenie powinno składać się z 3 lub 6 cykli.</li> <li>• U chorych w wyższych stopniach zaawansowania raka jajnika tj. IIB - IV według FIGO, chemioterapia pooperacyjna składa się rutynowo z 6 cykli. <b>Standardowym schematem jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> w 3 godzinnym wlewie oraz karboplatyna w dawce według AUC 6 (5-7) we wlewie 30 minutowym.</b></li> <li>• <b>W grupie pacjentek w stopniu od II do IV, z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami &lt;1 cm średnicy, terapią z wyboru jest leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym. Alternatywą do terapii stosowanej co 21 dni może być chemioterapia z paklitakselem podawanym co 7 dni w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>. U starszych pacjentek, bądź w gorszym stanie ogólnym można rozważyć połączenie paklitakselu (60 mg/m<sup>2</sup>) z karboplatiną w dawce (AUC 2) podawanych w rytmie co tydzień.</b></li> <li>• W grupie chorych z III stopniem zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy &gt;1 cm, u chorych w IV stopniu zaawansowania oraz u chorych nie operowanych leczenie bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/ kg mc. w skojarzeniu z standardową chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna AUC 5–7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) [łącznie do 18 podań] istotnie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji i czas przeżycia całkowitego.</li> <li>• Aktualnie w Polsce pacjentki w stopniu IV, chore w stopniu III z pozostawioną masą resztkową &gt;1 cm oraz chore nieoperowane, u których możemy udowodnić stopień IV i III, objęte są programem lekowym (por. rozdz. 2.8.).</li> <li>• Systemowe leczenie konsolidujące [bewacyzumabem] u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii nie wpływa na poprawę wyników leczenia [18], [19].</li> </ul> <p><b>W odniesieniu do stosowania olaparybu, wytyczne opublikowane w 2017 roku [18] wskazują na zasadność jego zastosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z podtypem nisko dojrzalego surowiczego raka jajnika z mutacją genów <i>BRCA1/2</i> (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) – w oparciu o wyniki badania Study19.</b></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p style="text-align: center;"><b>Polska</b> <i>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>2016 [20]</b></p>	<p><b>Zalecenia ogólne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W planowaniu leczenia raka jajnika należy uwzględnić następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ uzyskanie rozpoznania;</li> <li>○ leczenie operacyjne lub zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej;</li> <li>○ chemioterapię po leczeniu operacyjnym (adjuwantową);</li> <li>○ terapię biologiczną lekami antyangiogennymi;</li> <li>○ <b>terapię biologiczną inhibitorami PARP u kobiet z mutacją germinálną lub somatyczną w genach <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>;</b></li> <li>○ monitorowanie chorych, rozpoznanie nawrotów.</li> </ul> </li> <li>• Chore z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika powinny mieć wykonane badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach <i>BRCA</i> (<b>w wytycznych wspomniano o wprowadzonym w Polsce od 1 września 2016 roku programie lekowym obejmującym zastosowanie leczenia biologicznego inhibitorem PARP w platynowrażliwym, nawrotowym raku jajnika u chorych z mutacją germinálną lub somatyczną</b>).</li> <li>• Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego lub chemioterapii neoadjuwantowej jest bardzo ważną procedurą, ponieważ wykonanie optymalnej operacji cytoredukcyjnej jest podstawowym elementem poza stopniem zaawansowania klinicznego decydującym o wyleczeniu chorej.</li> <li>• Chemioterapię neoadjuwantową stosuje się w zaawansowanym raku jajnika, głównie w III stopniu klinicznego zaawansowania. Terapię taką prowadzi się przez 3 cykle według ogólnie przyjętych reguł, a następnie powinna zostać dokonana powtórna ocena przez zespół interdyscyplinarny.</li> <li>• <u>Leczenie biologiczne lekami antyangiogennymi prowadzi się zgodnie z zasadami aktualnie obowiązującego programu lekowego w stopniach FIGO III i IV.</u></li> <li>• Po pierwotnej cytoredukcji zaleca się 6 cykli chemioterapii, bez leczenia biologicznego. Po wykonaniu suboptymalnej cytoredukcji chora kwalifikuje się do chemioterapii oraz leczenia antyangiogennego.</li> <li>• W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, m.in. pacjentek w gorszym stanie sprawności, z wysiękiem w opłucnej i potwierdzoną histologicznie obecnością komórek nowotworowych w płynie, a także u których w czasie leczenia neoadjuwantowego zaobserwowano progresję choroby, otrzymują one chemioterapię oraz leczenie antyangiogenne.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Polska</b> <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</i></p>	<p style="text-align: center;"><b>2013 [27]</b></p>	<p><b>Zalecenia ogólne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawą leczenia pierwotnego raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne i chemioterapię.</li> <li>• Celami leczenia chirurgicznego są: potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalna cytoredukcja nowotworu.</li> <li>• Wskazania do systemowej chemioterapii zależą od stopnia zaawansowania, jakości leczenia chirurgicznego (prawidłowa ocena stopnia zaawansowania) oraz stopnia złośliwości histologicznej (cecha G).</li> <li>• Odstępianie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe u chorych w stopniu IA lub IB G1 (grupa dobrego rokowania) wyłącznie po prawidłowo przeprowadzonej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu.</li> <li>• U pozostałych chorych w stopniu I należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnej platyny i paklitakselu (3-6 cykli) lub pochodną platyny w monoterapii (6 cykli).</li> <li>• U chorych na zaawansowanego raka jajnika (II i IV) leczenie pooperacyjne składa się z 6 cykli CTH z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel) podawanych co 21 dni.</li> <li>• Standardowym schematem chemioterapii jest paklitaksel w dawce 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna w dawce według AUC 5–7 (wystąpienie reakcji nadwrażliwości na paklitaksel jest wskazaniem do stosowania schematów 2-lekowych z docetakselem).</li> </ul>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami o wielkości poniżej 1 cm.</li> <li>• Stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> i karboplatyna wg AUC 5-7,5) z następowym leczeniem podtrzymującym tj. bewacyzumabem w monoterapii, wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Dostępne wyniki badań wskazują, że leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji resztkami o wielkości powyżej 1 cm w III i IV stopniu zaawansowania.</li> <li>• Jeżeli przeprowadzenie pierwotnej cytoredukcji u chorych w III i IV stopniu według FIGO jest niemożliwe, zasadne jest stosowanie wstępnej chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna w standardowych dawkach), a po 3 cyklach należy rozważyć u pacjentek przeprowadzenie odroczonego zabiegu chirurgicznego.</li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</b></p>
<p><b>Wielka Brytania</b> <i>National Institute of Clinical Excellence (NICE)</i></p>	<p><b>2020 [97], aktualizacja 2021 [98]</b></p>	<p><b>Leczenie zaawansowanego (stadium II-IV) raka jajnika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia chirurgicznego, zarówno przed chemioterapią, jak i po chemioterapii neoadjuwanowej, jest całkowita resekcja wszystkich zmian makroskopowych.</li> <li>• Chemioterapia dootrzewnowa nie jest rekomendowana, za wyjątkiem stosowania w ramach badań klinicznych.</li> <li>• W leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika (najczęściej po zabiegu chirurgicznym) rekomendowane jest stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z pochodnymi platyny lub monoterapia związkami platyny (cisplatyną lub karboplatyną).</li> <li>• <u>Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem nie jest rekomendowane w ramach leczenia pierwszej linii zaawansowanego (stadium IIIB, IIIV oraz IV według FIGO), nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.</u> Rekomendacja ta wynika z oceny efektów stosowania bewacyzumabu w dawce 15 mg/ kg m.c. przez ekspertów NICE. Z kolei, bewacyzumab w dawce 7,5 mg/ kg m.c. nie jest zarejestrowany w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika, niemniej stosowany jest <i>off-label</i>.</li> <li>• <b>Rekomendowane jest stosowanie olaparybu jako opcji leczenia podtrzymującego u chorych z BRCA-dodatnim, zaawansowanym (stadium III/ IV według FIGO), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po osiągnięciu odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny.</b></li> <li>• Niraparyb jest rekomendowany jako opcja leczenia podtrzymującego u chorych po odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny; jako leczenie podtrzymujące w zaawansowanym (stadium III/IV według FIGO) wysokim stopniu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, po osiągnięciu odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny.</li> <li>• Rekomendowane jest stosowanie olaparybu wraz z bewacyzumabem <b>u chorych mutacjami HRD (zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej), zaawansowanym (stadium III/ IV według FIGO), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po osiągnięciu odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny.</b></li> </ul>
<p><b>Wielka Brytania</b> <i>British Gynaecological Cancer Society (BGCS)</i></p>	<p><b>2017 [96]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem postępowania chirurgicznego u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika jest pierwotny zabieg cytoredukcyjny. W przypadku przeciwwskazań w postaci gorszego stanu ogólnego pacjentek, badania wykazały zbliżoną skuteczność chemioterapii neoadjuwantowej z odroczonego zabiegiem cytoredukcyjnym.</li> <li>• W zaawansowanym raku jajnika tj. w stadium II-IV według FIGO standardem pozostaje chemioterapia karboplatyną (AUC 5-6) w skojarzeniu z paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup>) podawane w cyklu 21-dniowym przez 6 kolejnych cykli.</li> <li>• Dołączenie trzeciego leku cytotoksycznego w ramach chemioterapii lub stosowanie więcej niż 6 cykli chemioterapii nie wiązało się z uzyskaniem dodatkowych korzyści klinicznych w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych, stąd też postępowanie to nie jest rekomendowane.</li> </ul>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Dołączenie antyangiogennej terapii celowanej do standardowej chemioterapii cytotoksycznej pierwszej linii wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie na przeżycie całkowite. Zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi w pierwszej linii leczenia, a następnie podawanie go w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika.</u></li> <li>• Aktualnie brak jest dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania innych schematów leczenia niż skojarzenie taksanu z pochodną platyny w leczeniu niesurowiczych podtypów histologicznych raka jajnika.</li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</b></p>
<p><b>Szkocja</b></p> <p><i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i></p>	<p><b>2013; aktualizacja 2018 [99]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia pierwszej linii u chorych z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika powinna opierać się na pochodnej platyny, stosowanej w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym lub w monoterapii, chyba że istnieją specyficzne przeciwwskazania do ich stosowania.</li> <li>• Lekiem z wyboru jest karboplatyna, a standardowym schematem chemioterapii pierwszej linii w zaawansowanym raku jajnika jest skojarzenie karboplatyny z paklitakselem. W przypadku nietolerancji paklitakselu, w skojarzeniu z karboplatyną można zastosować pegylowaną liposomalną doksorubicynę lub gemcytabinę.</li> <li>• Do schematu chemioterapii zawierającej karboplatynę i paklitaksel nie powinien być dołączany trzeci lek cytotoksyczny.</li> <li>• <u>Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem powinno być oferowane chorym z rakiem jajnika w IV stadium zaawansowania klinicznego.</u></li> <li>• <u>Leczenie podtrzymujące za pomocą bewacyzumabu po chemioterapii pierwszej linii zawierającej karboplatynę, paklitaksel i bewacyzumab wydłuża czas przeżycia bez progresji.</u></li> <li>• Leczenie podtrzymujące za pomocą innych leków ukierunkowanych molekularnie jest aktualnie (stan na 2018 rok) oceniane w ramach badań klinicznych.</li> <li>• W zaawansowanym raku jajnika, leczenie podtrzymujące za pomocą leków cytotoksycznych nie powinno być stosowane po chemioterapii pierwszej linii.</li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</b></p>
<p><b>Europa</b></p> <p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i></p>	<p><b>2013 [105], 2019 [93] aktualizacja 2020 [106], [73]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępowanie terapeutyczne w raku jajnika obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.</li> <li>• Stosowanie chemioterapii rekomendowane jest u wszystkich pacjentek z rakiem jajnika w II-IV stadium zaawansowania klinicznego. Standardem leczenia farmakologicznego w pierwszej linii jest schemat zawierający karboplatynę (lub cisplatynę) z paklitakselem obejmujący 6 cykli, co 21 dni. W przypadku wystąpienia alergii lub nietolerancji paklitakselu zaleca się stosowanie docetakselu z karboplatyną lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny z karboplatyną.</li> <li>• <u>Dołączenie bewacyzumabu (w dawce 15 mg/kg lub 7,5 mg/kg co 3 tygodnie przez maksymalnie 15 miesięcy) do chemioterapii zawierającej karboplatynę z paklitakselem rekomendowane jest u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika (stadium III i IV) i suboptymalną resekcją chirurgiczną guza.</u></li> <li>• <u>W leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny można zastosować bewacyzumab w monoterapii, aż do momentu progresji.</u></li> <li>• W zaktualizowanych wytycznych z 2016 roku [106], jak i z 2019 roku [93] podkreślono, że pacjentki z nawracającym, surowiczym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania i mutacją dziedziczną lub somatyczną genu <i>BRCA</i> powinny być poddane leczeniu podtrzymującemu olaparybem po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny.</li> </ul>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>W wersji wytycznych z 2019 roku [93] wskazano na istotne wyniki badania klinicznego SOLO-1, w ramach którego wykazano, że stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny u chorych z nowo rozpoznanym, zaawansowanym, BRCA-dodatnim rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej wiązało się z 70% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn (informacja ta nie była jeszcze przedstawiona w kategorii rekomendacji).</b></li> <li>• <b>W dokumencie z obrad okrągłego stołu ESMO, zaznaczono, że u pacjentów z guzami HRD-dodatnimi (tj. z niedoborem procesu rekombinacji homologicznej) istnieje znacząca i klinicznie istotna korzyść z dodania terapii podtrzymującej inhibitorem PARP (w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem) po odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie [73].</b></li> </ul>
<p><b>Hiszpania</b> <i>Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)</i></p>	<p><b>2016 [95]</b> <b>Aktualizacja 2020</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opcje chemioterapii pierwszej linii u chorych z zaawansowanym (stadium III-IV) rakiem jajnika mogą obejmować: konwencjonalną chemioterapię, dootrzewnową chemioterapię tzw. gęstą dawką (ang. <i>dose-dense</i>) lub skojarzenie standardowej chemioterapii z lekami antyangiogennymi.</li> <li>• W zaawansowanym raku jajnika standardem leczenia cytotoksycznego po zabiegu chirurgicznym jest podawanie karboplatyny (AUC 5-6) w skojarzeniu z paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup>) w cyklu 3-tygodniowym przez 6 kolejnych cykli. W przypadku nietolerancji paklitakselu, wraz z karboplatyną można zastosować pegylowaną liposomalną doksorubicynę.</li> <li>• zgodnie z ostatnim konsensusem ESMO-ESGO chemioterapia dootrzewnowa nie jest obecnie standardem leczenia, niemniej jednak można ją nadal rozważyć u wybranych pacjentów (stadium III, choroba resztkowa &lt;1 cm), o ile nie stosuje się bewacyzumabu;</li> <li>• <u>Stosowanie bewacyzumabu (15 lub 7,5 mg/kg co 3 tygodnie, przez minimum 15 miesięcy) wraz z chemioterapią pierwszej linii, a następnie monoterapią bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego rekomendowane jest u chorych w stadium III i chorobą resztkową (nieoptymalna cytoredukcją) lub w stadium IV.</u></li> <li>• <b>W przypadku leczenia podtrzymującego, w wytycznych podkreślono, że na podstawie badań SOLO-1, PRIMA, PAOLA-1 i VELIA olaparyb (stosowany wraz z bewacyzumabem lub bez) i niraparyb, są wysoce skuteczne i zdecydowanie zalecane do stosowania w populacji pacjentek z mutacją BRCA, z częściową lub całkowitą odpowiedzią na chemioterapię I linii opartą na platynie. Zgodnie z wynikami badań PAOLA-1 i PRIMA, niraparyb lub olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem, są również wysoce zalecane u pacjentów z guzami HRD (ang. <i>homologous recombination deficiency</i>). W podgrupie pacjentek z mutacjami HRP (ang. <i>homologous recombination proficiency</i>) można również rozważyć leczenie podtrzymujące niraparybem, chociaż bewacyzumab pozostaje rozsądną alternatywą</b></li> </ul>
<p><b>Stany Zjednoczone</b> <i>National Cancer Institute (NCI)</i></p>	<p><b>aktualizacja 2018 [101]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem postępowania terapeutycznego u chorych z zaawansowanym (stadium III-IV) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej jest leczenie chirurgiczne, a następnie chemioterapia.</li> <li>• Podstawą chemioterapii jest schemat zawierający połączenie paklitakselu z cisplatyną lub karboplatyną.</li> <li>• <u>Rekomendowane jest dołączenie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej pochodną platyny z paklitakselem, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii.</u></li> <li>• <b>Podkreślono zasadność stosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej u chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, surowicznym lub endometroidalnym rakiem jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny.</b></li> </ul>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p><b>Stany Zjednoczone</b></p> <p><i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i></p>	<p><b>2016 [102]; 2020 [55]</b></p>	<p><b>Wytyczne przedstawione w publikacji [102] odnoszą się do zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu nowo rozpoznanego, zaawansowanego raka jajnika.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentki z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym lub niskim prawdopodobieństwem uzyskania cytoredukcji z pozostawieniem &lt;1 cm choroby resztkowej (najlepiej bez widocznych ognisk choroby) powinny otrzymać chemioterapię neoadjuwantową. Chore, które kwalifikują się do pierwotnej operacji cytoredukcyjnej i z potencjalnie resekcyjną chorobą mogą otrzymać albo chemioterapię neoadjuwantową albo pierwotną operację cytoredukcyjną.</li> <li>• Przed rozpoczęciem chemioterapii neoadjuwantowej (opartej na pochodnej platyny w skojarzeniu z taksanem; możliwe są również inne alternatywne opcje zawierające pochodną platyny w zależności od indywidualnych czynników u danej pacjentki), wszystkie chore powinny mieć potwierdzenie inwazyjnego raka jajnika, jajowodu lub raka otrzewnej.</li> </ul> <p><b>Wytyczne opublikowane w 2020 roku [55] dotyczą zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu nabłonkowego raka jajnika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponowne zastosowanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika nie jest aktualnie rekomendowane.</li> <li>• Stosowanie inhibitorów PARP nie jest rekomendowane w leczeniu nowo rozpoznanego raka jajnika we wczesnych (tj. I i II) stadiach zaawansowania, ze względu na brak wystarczających dowodów na ich skuteczność w tej populacji chorych.</li> <li>• U chorych z nowo zdiagnozowanym, surowicznym lub endometroidalnym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika w III lub IV stadium zaawansowania klinicznego, po osiągnięciu częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny powinno się zastosować leczenie podtrzymujące za pomocą             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ olaparybu, w przypadku potwierdzenia patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej somatycznej lub germinalnej mutacji w genach <i>BRCA</i>,</li> <li>○ niraparybu, bez względu na status <i>BRCA</i>.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie podtrzymujące powinno obejmować stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2x dobę przez okres 2 lat, a niraparybu w dawce 200-300 mg/dobę przez 3 lata. Dłuższy okres leczenia należy rozważyć w wybranych przypadkach.</li> <li>• <b><u>Dołączenie olaparybu do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym może być oferowane chorym z surowicznym lub endometroidalnym rakiem jajnika w III lub IV stadium zaawansowania oraz potwierdzoną somatyczną lub germinalną mutacją w genach <i>BRCA1/ BRCA2</i> lub z niestabilnością genomową w przypadku uzyskania częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem.</u></b></li> <li>• Połączenie weliparybu z chemioterapią pierwszej linii, z następnym leczeniem podtrzymującym weliparybem nie może być aktualnie rekomendowane.</li> </ul>
<p><b>Stany Zjednoczone</b></p> <p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i></p>	<p><b>2021 [94]; 2020 [100]</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie chirurgiczne jest stosowane we wszystkich stadiach zaawansowania klinicznego raka jajnika.</li> <li>• U chorych z rakiem jajnika w II, III i IV stopniu zaawansowania standardem leczenia cytotoksycznego pierwszej linii jest chemioterapia skojarzona zawierająca karboplatinę z taksanem (6 cykli).</li> <li>• <u>Stosowanie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym jest rekomendowane u chorych z rakiem jajnika w II-IV stadium zaawansowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę w wyniku pooperacyjnej chemioterapii zawierającej karboplatinę, paklitaksel i bewacyzumab.</u></li> <li>• <b>Leczenie podtrzymujące olaparybem stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentek z rakiem jajnika w II-IV stadium zaawansowania oraz udokumentowaną mutacją somatyczną lub germinalną w genach <i>BRCA1/2</i>, który osiągnęły częściową lub całkowitą odpowiedź na pierwotne leczenie chirurgiczne lub cytotoksyczne (z lub bez bewacyzumabu).</b></li> <li>• <b>Inhibitory PARP są skuteczne w leczeniu nowotworów z HRD, w tym z mutacjami <i>BRCA</i>. W przypadku HRD potwierdzonego testem zalecane jest zastosowanie w ramach terapii podtrzymującej bewacyzumabu z olaparybem.</b></li> </ul>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku braku mutacji BRCA (lub braku testu na obecność mutacji BRCA), możliwa opcją jest zastosowanie niraparybu, szczególnie w przypadku pozytywnego wyniku testu na HRD.</li> <li>• W przypadku gdy bewacyzumab jest stosowany wraz z chemioterapią, w sytuacji stwierdzenia mutacji BRCA1/2 germlinalnej lub somatycznej i uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej [brak definitywnych objawów choroby] lub częściowej) zalecane jest w ramach leczenia podtrzymującego: stosowanie olaparybu wraz z bewacyzumabem, olaparybu lub niraparybu.</li> <li>• W przypadku gdy bewacyzumab jest stosowany wraz z chemioterapią, w sytuacji braku mutacji BRCA1/2 (gen BRCA1/2 typu dzikiego) lub nieznanego statusu BRCA, i jeżeli u pacjentki uzyskano odpowiedź na leczenie a występuje deficyt procesu rekombinacji homologicznej, zalecane jest stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem.</li> </ul>
<p>Kanada <i>Cancer Care Ontario (CCO)</i></p>	<p>2017 [103]</p>	<p>Wytyczne kanadyjskie przedstawione w publikacji [103] odnoszą się do leczenia systemowego nawrotowego raka jajnika.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zasadne jest stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem.</li> <li>• U chorych z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, po chemioterapii opartej na związkach platyny rekomendowane jest leczenie podtrzymujące za pomocą olaparybu.</li> </ul>
<p>Kanada <i>Alberta Health Services (AHS)</i></p>	<p>2013 [107]</p>	<p><b>Leczenie farmakologiczne zaawansowanego (stadium III-IV) raka jajnika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane opcje leczenia cytotoksycznego obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapię w schemacie: karboplatyna (AUC 5-6) w skojarzeniu z paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup>), co 3 tygodnie przez 6 kolejnych cykli,</li> <li>○ chemioterapię z tzw. gęstą dawką (ang. <i>dose-dense</i>) w schemacie: karboplatyna (AUC 5-6 w dniu 1.) w skojarzeniu z paklitakselem (80 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., 8., 15.), co 3 tygodnie przez 6 cykli,</li> <li>○ chemioterapię dootrzewnową,</li> <li>○ udział w badaniach klinicznych.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do możliwości zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</b></p>



We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych postępowania terapeutycznego w raku jajnika standardem pierwszej linii leczenia pozostaje 6 cykli dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnej platyny i taksanie, najczęściej karboplatynie w skojarzeniu z paklitakselem PTGO 2015-2017 [18]-[19], PTOK 2013 [27], NCCN 2021 [94], SEOM 2020 [95], BGCS 2017 [96], NICE 2020 [97], SIGN 2018 [99], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101], ESMO 2013-2020 [105]-[106], AHS 2013 [107].

Ponadto, u pacjentek w IV stopniu zaawansowania, III stopniu z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm w czasie zabiegu cytoredukcji oraz u chorych nieoperacyjnych zaleca się stosowanie schematu trójlekowego tj. standardowej chemioterapii opartej na karboplatynie z paklitakselem wraz z bewacyzumabem, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii PTGO 2015-2017 [18]-[19], PTG 2016 [20], PTOK 2013 [27], NCCN 2021 [94], SEOM 2020 [95], BGCS 2017 [96], NICE 2020 [97], SIGN 2018 [99], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101], ESMO 2020-2021 [106], [73].

Na możliwość zastosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym raku jajnika u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* oraz całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny wskazano w wytycznych zarówno europejskich, jak i amerykańskich NCCN 2021 [94], NICE 2020 [97], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101]. Większość rekomendacji dotyczących olaparybu w monoterapii odnosi się do jego zastosowania w nawrotowym, platynowrażliwym, BRCA-dodatnim raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej, co wynika z wcześniejszej rejestracji leku w tym wskazaniu.

W odniesieniu do wnioskowanej technologii, eksperci z *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w najnowszych wytycznych opublikowanych w/po 2020 roku [55], *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) [95], NICE [98], ESMO [181] oraz NCCN 2021 [94] wskazują na **zasadność dołączenia olaparybu do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym u chorych z surowiczym lub endometroidalnym rakiem jajnika w III lub IV stadium zaawansowania oraz potwierdzoną somatyczną lub germinalną mutacją w genach *BRCA1/ BRCA2* lub z niestabilnością genomową w przypadku uzyskania częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem.**

## 2.10. ROKOWANIE

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [7]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów wśród kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory złośliwe jajnika w latach 2000–2002, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 42% w skali kraju. Najwyższą wartość wskaźnika odnotowano w województwie zachodniopomorskim (49,8%), a najniższą w lubuskim (36,7%). W latach

2003–2005 wskaźnik 5-letniego przeżycia względnego w odniesieniu do raka jajnika poprawił się o 0,6 punktów procentowych i wyniósł 42,6%. Z kolei Narodowy Fundusz Zdrowia odnotował nieznaczne zmniejszenie odsetka kobiet dożywających piątego roku od rozpoczęcia leczenia wśród pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika w latach 2005–2007 (odpowiednio z 43,6% do 43,2%). Należy zaznaczyć, że KRN i NFZ obliczają 5-letnie przeżycie innymi metodami. KRN oblicza przeżycia 5-letnie zgodnie ze standardami IARC, odnosząc wskaźnik osób przeżywających 5 lat od momentu zgłoszenia nowotworu do ryzyka zgonu w danym wieku z dowolnej przyczyny, czyli tzw. wskaźnik przeżycia względnego, natomiast NFZ za przeżycie 5-letnie przyjmuje odsetek osób, które dożyły piątego roku od chwili rozpoczęcia leczenia [7].

Rokowanie w raku jajnika jest zależne między innymi od:

- stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania (wyższy stopień zaawansowania przekłada się na gorsze rokowanie),
- wielkości zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu chirurgicznym (im więcej pozostawionych zmian resztkowych, tym gorsze rokowanie),
- jakości odpowiedzi na chemioterapię (gorsza odpowiedź na chemioterapię przekłada się na gorsze rokowanie),
- stopnia zróżnicowania nowotworu (niski stopień zróżnicowania wiąże się z gorszym rokowaniem),
- **obecności deficytu HRD w tym mutacji genu *BRCA1* i/lub *BRCA2* i/lub innych zaburzeń HRD niż mutacje *BRCA1/2* (stwierdzenia deficytu HRD i/lub mutacji wiąże się z lepszym rokowaniem)**,
- nawrotu choroby (wraz z kolejnymi nawrotami skraca się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby, jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię) [18], [37], [38], [40], [41], [42], [43].

Rokowanie w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu

Pięcioletnia przeżywalność według amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*; SEER) w latach 2011-2017 wynosiła 49,1% [37]. Dodatkowo, SEER oszacowała 5-letnią przeżywalność w zależności od stadium zaawansowania raka jajnika (dane z lat 2011-2017):

- rak zlokalizowany – 92,6%,
- rak z zajęтыми przylegającymi węzłami chłonnymi – 74,8%,
- rak z odległymi przerzutami – 30,3%,
- rak o nieznanym stopniu zaawansowania – 27,0% [37].

Z kolei w opracowaniu poświęconym statystyce raków nabłonkowych jajnika w USA, całkowite 5-letnie przeżycie dla pacjentek zdiagnozowanych w latach 2007-2013 wynosiło 47%; natomiast uwzględniając

stopień zaawansowania w momencie diagnozy I, II, III i IV kolejno: 89%, 71%, 41% oraz 20%. 5-letnie przeżycia całkowite w zależności od typu histologicznego raka jajnika zostały przedstawione w poniższej tabeli; najgorsze rokowanie występuje w przypadku raka typu surowiczego [110].

**Tabela 23. Pięcioletnie przeżycie całkowite pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy oraz typu histologicznego [110].**

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

Rokowanie w zależności od wielkości zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu chirurgicznym  
Innym ważnym czynnikiem wpływającym na rokowanie w raku jajnika jest wielkość zmian resztkowych pozostawionych po pierwotnym zabiegu chirurgicznym. Zabiegi prowadzące do uzyskania całkowitej cytoredukcji guza prowadziły do wydłużenia czasu do progresji choroby, w porównaniu do zabiegów, podczas których całkowita resekcja nowotworu była niemożliwa. Wykazano, że każde zwiększenie o 10% masy guza usuniętej podczas maksymalnej cytoredukcji wydłuża o 5,5% przeżycie całkowite [38].

#### Rokowanie w zależności od stopnia różnicowania nowotworu i jego lokalizacji

Nowotwory o niskim stopniu różnicowania (G3) wiążą się z gorszym rokowaniem w porównaniu do guzów różnicowanych (G1). Odsetek przeżyć 5-letnich szacowany jest na:

- 57,2% dla stopnia różnicowania G1;
- 31,0% dla stopnia różnicowania G2;
- 28,5% dla stopnia różnicowania G3;
- 31,0% w przypadkach, w których stopień różnicowania jest niemożliwy do określenia [14], [17].

W przypadku raka surowiczego o niskim stopniu różnicowania, lokalizacja zmian nowotworowych może mieć pewne znaczenia rokownicze. Analiza 12 366 chorych z surowiczym rakiem o niskim stopniu różnicowania na podstawie danych z *National Cancer Institute* z lat 2004-2009 wykazała, że pacjentki z rakiem jajowodu mają wyższe wskaźniki przeżycia (50%), w porównaniu z pacjentkami z rakiem jajnika (37%) czy rakiem otrzewnej (26%) [39].

### **Rokowanie w zależności od obecności deficytu HRD, definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu**

**Obecność w nowotworze zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej jest istotnym czynnikiem prognostycznym.** Wykazano, że obecność HRD jest wysoce predykcyjna dla wrażliwości na chemioterapię opartą na związkach platyny ( $p=0,0002$ ) i poprawy przeżycia całkowitego ( $p=0,0006$ ). U pacjentów z HRD w linii zarodkowej i nowotworowej mediana przeżycia całkowitego wynosi odpowiednio 66 miesięcy i 59 miesięcy, w porównaniu z 41 miesiącami u pacjentów bez HRD [68].

W przypadku HRD, pod postacią mutacji *BRCA1/2*, zagregowane dane z 26 badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 3879 kobiet z rakiem jajnika wykazały, że 5-letnie przeżycie było większe u pacjentek z mutacją germinalną *BRCA2* (52%) lub mutacją germinalną *BRCA1* (44%) w porównaniu z chorymi bez powyższych mutacji (36%) [40]. Podobne zależności wykazano w metaanalizie 14 badań przeprowadzonych w grupie 9 588 pacjentkach z rakiem jajnika. Przeżycie całkowite chorych będących nosicielkami mutacji genu *BRCA* było istotnie dłuższe niż u chorych pacjentkami bez mutacji w tym genie [41]. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w analizach wykonanych w populacji polskiej [42], [43]. W badaniu przeprowadzonym w latach 1997-2002 w ośrodku w Gdańsku, wykazano, że obecność patogenicznej mutacji *BRCA1* była czynnikiem redukującym ryzyko progresji i zgonu (odpowiednio:  $HR=0,52$ ; 95% CI: 0,28–0,98 i  $HR=0,38$ ; 95% CI 0,10–0,96) [42]. Z kolei 5-letnie przeżycie całkowite, dla pacjentek z rakiem jajnika leczonych w ośrodku w Krakowie w latach 2004-2009 wynosiło 42,9% dla pacjentek z mutacją *BRCA1* i 34,3% dla chorych ze sporadycznym rakiem jajnika, a średni czas do progresji wynosił odpowiednio 22,7 i 14,5 miesiąca [43].

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

#### **Rokowanie w zależności od nawrotów choroby**

Dodatkowo należy zaznaczyć, że u blisko 70% chorych z nowotworem jajnika obserwuje się nawrót choroby. Czynniki predykcyjnymi dla chemioterapii II linii są: czas od pierwszego leczenia do nawrotu lub progresji, jakość pierwszej odpowiedzi na chemioterapię, wymiary guza w chwili nawrotu lub progresji, wartość stężenia antygenu CA 125 [18], [32]. Najgorzej rokuje grupa chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii; częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii nie przekracza w takich przypadkach 10-15%, a średni czas do progresji wynosi niecałe 3 miesiące.

U pacjentek wrażliwych na pochodne platyny rokowanie jest lepsze, a odsetek pozytywnych odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii wynosi 29-70% [18].

**Z uwagi niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych.**

Szczególną grupę chorych stanowią pacjentki z nowotworem jajnika charakteryzującym się z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, u których rokowanie jest lepsze niż w przypadku osób bez mutacji w tym genie, ze względu na większą wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny. Znajomość mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju raka jajnika w populacji pacjentek z HRD stwarza możliwość zastosowania terapii ukierunkowanej inhibitorami PARP, takimi jak olaparyb, które pozwalają znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne.

Wyleczenie raka jajnika, również w stopniu zaawansowanym, możliwe jest jedynie w pierwszej linii leczenia, rak nawrotowy traktowany jest jako choroba nieuleczalna.

## **2.11. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ**

Chore na raka jajnika, jajowodu czy raka otrzewnej doświadczają wielu problemów, wpływających negatywnie na komfort życia. Są to zarówno dolegliwości natury fizycznej, związanych z obecnością guza czy też z działaniami niepożądanymi stosowanego leczenia, jak i problemy natury psychicznej, związane z niepewnym rokowaniem [18], [44], [45], [46].

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

Istotny problem kliniczny u chorych z rakiem jajnika, pogarszający jakość życia stanowi znaczna toksyczność leczenia, która może objawiać się występowaniem licznych działań niepożądanych, zarówno w krótkim czasie po zastosowaniu leków cytostatycznych, jak i po dłuższym czasie od zakończenia leczenia. Do najczęściej występujących ostrych objawów niepożądanych po podaniu większości leków cytostatycznych należą: nudności i wymioty, utrata apetytu, odczyny ze strony śluzówek przewodu pokarmowego i zaburzenia czynności szpiku kostnego. Za najbardziej emetogenne uważa się schematy

leczenia zawierające duże dawki cisplatyny, co powoduje, że równie ważne jak samo leczenie cytotoksyczne staje się dodatkowe postępowanie wspomagające, które ma na celu łagodzenie wymienionych objawów. Do częstych powikłań hematologicznych po podaniu pochodnych platyny czy taksanów są zaliczane ponadto: leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Od czasu powszechnego stosowania chemioterapii z użyciem taksanów (docetaksel, paklitaksel) w leczeniu raka jajnika bardzo często obserwuje się neurotoksyczność w postaci bolesnej, trudnej do leczenia polineuropatii. Chemioterapia powoduje także wiele objawów niepożądanych, które występują po dłuższym czasie od zakończenia leczenia. W przypadku pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny) do najczęstszych długofalowych działań niepożądanych zalicza się wyłysienie, obwodową neuropatię, ototoksyczność czy niewydolność nerek [41], [46].

Pacjentki z odpowiedzią na chemioterapię mają lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z chorymi, które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie, niezależnie od tego czy była to chemioterapia uzupełniająca czy ratunkowa. Ponadto pacjentki z wielokrotnymi nawrotami, otrzymujące chemioterapię ratunkową, mają znacznie gorszą ogólną jakość życia, jak również niższe wyniki w zakresie funkcjonowania emocjonalnego w porównaniu z kobietami z nowo rozpoznanym rakiem lub pacjentkami, u których wystąpił pierwszy nawrót [49]. W przypadku aktualnie stosowanych terapii podtrzymujących u pacjentek z rakiem jajnika, leczenie bewacyzumabem po chemioterapii pierwszego rzutu wiązało się z niewielkim, lecz klinicznie znaczącym obniżeniem jakości życia, przy jednoczesnym wydłużeniu czasu wolnego od progresji choroby [50].

Określenie *rak* instynktownie kojarzy się ze śmiercią, stąd diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny [44]. Ponadto pacjentki z rakiem w obrębie układu rozrodczego borykają się z problemami dotyczącymi między innymi postrzeganie własnego ciała i kobiecości, funkcjonowania seksualnego, przedwcześnie wywołaną menopauzą, niepłodnością, dystresem, które w znacznym stopniu obniżają jakość życia w aspekcie psychicznym [45].

**Tabela 24. Zestawienie problemów wpływających negatywnie na jakość życia u pacjentek z rakiem jajnika [44], [45].**

Problem	Charakterystyka
<b>Postrzeganie własnego ciała i kobiecości, funkcjonowanie seksualne</b>	Kobiety po operacjach lub z nowotworami w obrębie narządów rodnych często doświadczają utraty kobiecości i obniżenia poczucia własnej wartości. Około 57% pacjentek z rakiem jajnika raportowało pogorszenie funkcjonowania seksualnego. Problemy seksualne przejawiają się na wiele sposobów w tym: utratą pożądania, dyspareunią, utratą odczuwania (wrażliwości) w obszarze genitaliów i spadkiem lub brakiem możliwości osiągnięcia orgazmu, a także bólem w trakcie współżycia. Silny stres wynikający z diagnozy i terapii raka jajnika może zmniejszać pożądanie seksualne.
<b>Przedwcześnie wywołana menopauza</b>	Problem dotyczy szczególnie kobiet w wieku rozrodczym z rakiem jajnika. Usunięcie jajników powoduje przedwczesną menopauzę oraz zaburzenia hormonalne, prowadzące do zmian w pochwie, których konsekwencją jest dyskomfort w czasie współżycia.
<b>Niepłodność</b>	U kobiet w wieku rozrodczym, diagnoza raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania powoduje odroczenie planów związanych z prokreacją, natomiast w przypadku pacjentek z zaawansowaną chorobą zastosowane leczenie może całkowicie

Problem	Charakterystyka
	uniemożliwić zajście w ciążę. Możliwość urodzenia dziecka wywiera bardzo silny wpływ na ocenę jakości życia wywołując gniew, żal i frustrację, które często powodują, że konsekwencje leczenia są trudniejsze do zaakceptowania niż sama diagnoza raka jajnika.
<b>Dystres, zaburzenia depresyjne i stany lękowe</b>	U 20-40% chorych na nowotwory złośliwe odnotowuje się zespoły depresyjne. Diagnoza depresji w chorobie nowotworowej często jest utrudniona, ponieważ wiele objawów fizycznych związanych z depresją może być również spowodowanych przez nowotwór lub leczenie nowotworowe. Utrata poczucia bezpieczeństwa, zagrożenie zdrowia i/lub życia powodują u chorych onkologicznych zespoły lękowe. Lęk z reguły maleje w momencie wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, dzięki któremu pacjenci odzyskują poczucie kontroli nad sytuacją oraz odzyskują nadzieję na poprawę stanu zdrowia. 21% pacjentek z rakiem jajnika spełnia kryteria kliniczne depresji, a 29% doświadcza bardzo nasilonego lęku. Szczególnie narażone na silny dystres są kobiety, które doświadczają wznowy raka jajnika, gdyż nawrót choroby wiąże się ze świadomością, że choroba może być nieuleczalna.
<b>Działania niepożądane związane z chemioterapią</b>	Wiele chorych za najbardziej lękotwórcze objawy niepożądane uważa nudności i wymioty, które jeśli nie są odpowiednio kontrolowane, powodują istotne problemy w funkcjonowaniu psychicznym, a także dodatkowo nasilają zaburzenia w funkcjonowaniu rodzinnym. Źle kontrolowane nudności i wymioty mogą zaburzać zdolność chorej do prowadzenia codziennej aktywności. Utrata włosów w następstwie chemioterapii wywiera duży wpływ na poczucie pewności siebie i obraz ciała. Z kolei pogorszenie parametrów krwi i szpiku, prowadzące do anemii może obniżyć jakość życia chorych poprzez powodowanie zmęczenia, zawrotów głowy, duszności czy deficytów poznawczych.
<b>Zmęczenie</b>	W badaniu przeprowadzonym wśród 98 kobiet z rakiem jajnika, 33% chorych cierpiało z powodu zmęczenia. Zmęczenie znacznie nasilają stosowane związki cytotoksyczne stosowane w ramach chemioterapii, a także anemia, anoreksja, niedożywienie czy depresja.

Podsumowując, diagnoza raka jajnika stanowi duże obciążenie psychiczne zarówno dla pacjentki jak i jej najbliższego otoczenia. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Wielokrotne nawroty choroby dodatkowo potęgują stres, niepewność, oraz powodują lęk przed śmiercią. Uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na terapię, pomimo jej toksyczności, powoduje nie tylko poprawę jakości życia związanej z objawami choroby po jej zakończeniu, ale także daje poczucie kontroli nad sytuacją oraz nadzieję na poprawę stanu zdrowia.

**Niezwykle ważne jest więc wdrożenie odpowiedniego leczenia już od momentu diagnozy choroby, jak również poszukiwanie terapii o lepszej skuteczności i tolerancji w stosunku do obecnie stosowanych.**

## 2.12. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBAJĄ NOWOTWOROWA

Ocenę strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce przeprowadzono w raporcie „Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce” opracowanym w 2016 roku [88]. Koszty leczenia chorób nowotworowych są wysokie i oddziałują wielokierunkowo: na pacjenta, społeczeństwo i gospodarkę. Pacjenci i ich rodziny ponoszą koszty związane z zakupem leków czy wyrobów medycznych, ponadto w czasie choroby

obniżeniu ulegają dochody, co powoduje zmniejszenie konsumpcji i obniżenie standardu życia. Płatnik publiczny ponosi koszty bezpośrednie związane z profilaktyką nowotworów, diagnostyką, leczeniem, rehabilitacją - w ramach leczenia szpitalnego, ambulatoryjnego i podstawowej opieki zdrowotnej. W przypadku osób aktywnych zawodowo, produktywność osób chorych w pracy jest często obniżona, ze względu na zmęczenie, stres wywołany chorobą, złe samopoczucie, bądź wynika z konieczności przebywania na zwolnieniu lekarskim. W przypadku stwierdzenia niezdolności do pracy osoby chore przechodzą na rentę i otrzymują świadczenie społeczne. Przedwczesny zgon również prowadzi do utraty produkcji, jaka byłaby wytworzona, gdyby osoba była zdrowa i pracowała [88].

W analizie kosztów pośrednich związanych z nowotworem złośliwym jajnika uwzględniono 6 składowych: absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm opiekunów nieformalnych, prezenteizm opiekunów nieformalnych, niepełnosprawność i przedwczesne zgony [88].

**Tabela 25. Koszty bezpośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [88].**

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

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

W analizie kosztów pośrednich związanych z nowotworem złośliwym jajnika uwzględniono 6 składowych: absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm opiekunów nieformalnych, prezenteizm opiekunów nieformalnych, niepełnosprawność i przedwczesne zgony [88]. Zestawienie kosztów pośrednich w latach 2010-2014 zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Koszty pośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [88].**

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



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Rok	2010	2011	2012	2013	2014
<b>SUMA</b>	606 224 262,99 zł 0,420% PKB	615 788 160,13 zł 0,0393% PKB	635 047 781,40 zł 0,390% PKB	678 867 095,22 zł 0,0410% PKB	710 156 105,59 zł 0,0413% PKB

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

Nieobecność w pracy osób chorych na nowotwór złośliwy jajnika prowadziła do niewytworzenia produkcji, której wartość w latach 2010-2014 wzrosła do 98 577 240 w roku 2014. W przypadku prezenteizmu, wartość utraconej produktywności wynosiła w 2014 roku 21 764 498 zł, a więc obniżyła się o 22,5% w stosunku do roku 2010. Z kolei koszty absenteizmu i prezenteizmu opiekunów formalnych zwiększyły się na przestrzeni lat 2010- 2014 roku i finalnie wyniosły odpowiednio 383 994 zł (wzrost o 42,3%) oraz 83 188 947 zł (wzrost o 15,1%). Koszty gospodarcze niepełnosprawności chorych z nowotworem złośliwym jajnika, związane z przejściem na rentę wzrosły o 31,7% od roku 2010, osiągając wartość 174 535 458 zł w roku 2014. Tendencję do zwiększenia zaobserwowano również w przypadku kosztów związanych z przedwczesnymi zgonami, które oszacowano na 309 798 676 zł w 2014 roku (wzrost o 8,4% w stosunku do 2010 roku) [88].

**Podsumowując, rak jajnika, pomimo, że należy do chorób rzadkich, generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne. Koszty pośrednie związane z rakiem jajnika są kilkukrotnie wyższe od kosztów bezpośrednich, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych. Wyleczenie raka jajnika jest możliwe praktycznie jedynie w I linii leczenia, zatem dostępność do wysoce skutecznych terapii na tym etapie jest szczególnie ważna również z perspektywy ekonomicznej. Większa liczba wyleczonych pacjentek może przełożyć się na redukcję kosztów ponoszonych na leczenie nawrotów choroby czy związanych z niezdolnością do pracy. Szczególną grupę stanowią pacjentki z zaburzeniami HRD, w przypadku których możliwość zastosowania inhibitorów PARP znacznie poprawia wskaźniki przeżycia.**

### **2.13. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENEK Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM JAJNIKA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ**

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej należą do chorób relatywnie rzadkich, a pomimo to wiążą się z istotnym obciążeniem społecznym i ekonomicznym [7], [88].

Aktualnie wciąż pozostaje wiele nierozwiązanych problemów, z którymi borykają się chore:

- obowiązujący program lekowy B.50 pt. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” dopuszcza leczenie pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika dwoma substancjami czynnymi:
  - olaparybem jako leczenie podtrzymujące w przypadku obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, po odpowiedzi na chemioterapię opartą o leczenie zawierające pochodne platyny
  - oraz
  - bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią a następnie jako leczenie konsolidujące: w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem jajnika — FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm (R>1, tzw. chore wysokiego ryzyka nawrotu choroby).

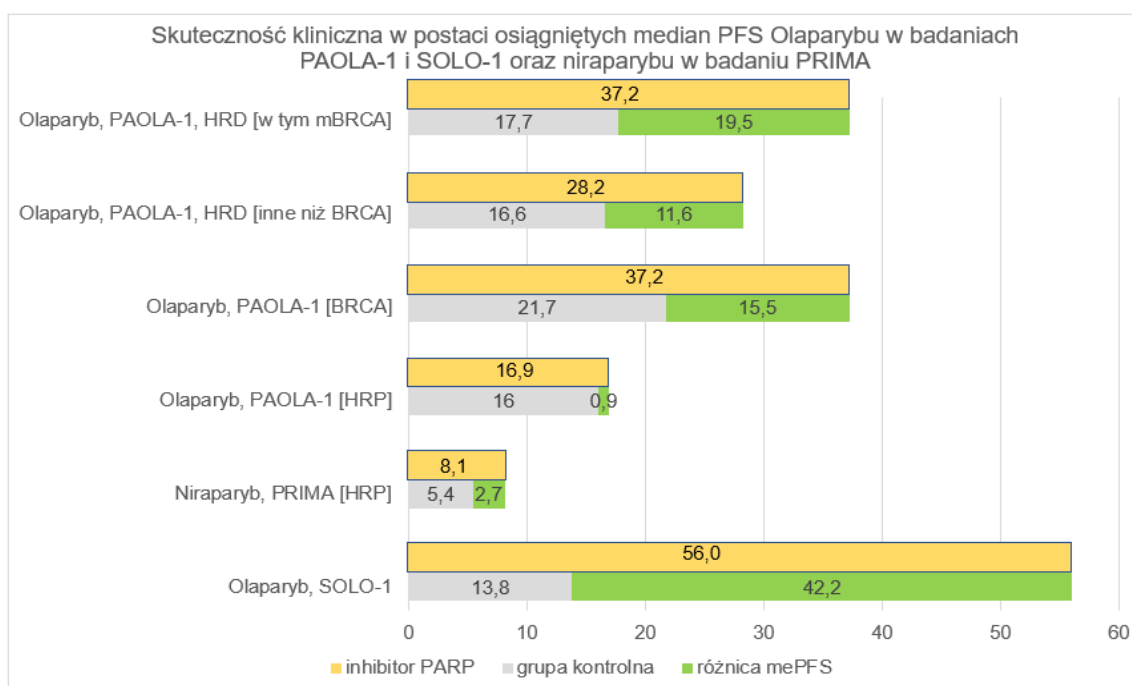
W obecnym programie lekowym zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia wyklucza możliwość zastosowania leczenia podtrzymującego olaparybem. Wynika to z faktu, iż zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem wyprzedza w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej wiedzę na temat statusu mutacji *BRCA*, przez co pacjentki z mutacjami *BRCA* często rozpoczynają leczenie chemioterapią z bewacyzumabem, zamiast chemioterapią opartą o platyny, po której otrzymałyby olaparyb;

- brak możliwości zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym w skojarzeniu z bewacyzumabem skutkuje suboptymalnym podejściem terapeutycznym, a ponadto stawia lekarza i pacjentkę przed trudnym wyborem – czy po stwierdzeniu obecności mutacji w genach *BRCA1/2* kontynuować terapię bewacyzumabem czy przerwać ją, aby zastosować olaparyb. Jest to szczególna grupa pacjentek wysokiego ryzyka nawrotu choroby, w przypadku których obecnie dostępne leczenie bewacyzumabem, zgodnie z badaniem ICON-7, wydłuża medianę przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (PFS) jedynie o 5,7 miesiąca, podczas gdy zastosowanie połączenia z olaparybem wydłuża medianę PFS ponad 2,5-krotnie dłużej — o 15,5 miesięcy;
- **wyniki najnowszych badań dla inhibitorów PARP (badania o akronimach PAOLA-1 oraz PRIMA) wskazują, że drugą po *BRCA* grupą pacjentek, w której inhibitory PARP przynoszą największą korzyść jest populacja z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD z ang. *homologous recombination deficiency*).**

Mechanizm działania inhibitorów PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb, talazoparyb) polega na blokowaniu enzymów PARP na nici DNA, co blokuje proces naprawy pojedynczych pęknięć DNA i przyczynia się do nagromadzenia toksycznych dla komórki podwójnych pęknięć DNA, naprawianych na drodze rekombinacji homologicznej (HR, ang. *homologous recombination*). U chorych z deficytem tego mechanizmu naprawczego (tj. obciążonych mutacjami *BRCA* lub innymi zaburzeniami genetycznymi powodującymi zaburzenia rekombinacji homologicznej, HRD) w ich komórkach nowotworowych dochodzi do kumulacji uszkodzeń DNA i w konsekwencji do śmierci komórek nowotworowych. **Stąd największą korzyść z zastosowania leków z grupy inhibitorów PARP odnoszą pacjentki z**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

**zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD, obejmującej mutacje *BRCA* i mutacje inne niż *BRCA*).** W populacji bez zaburzeń rekombinacji homologicznej (HRP, ang. *homologous recombination proficient*) korzyść kliniczna jest bardzo niewielka (por. rycina poniżej).



**Rysunek 5. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniach oceniających skuteczność kliniczną inhibitorów PARP [Opracowanie własne na podstawie PAOLA-1, SOLO-1, PRIMA].**

HRP (ang. *homologous recombination proficient*) – brak zaburzeń rekombinacji homologicznej. HRD (HRD, ang. *homologous recombination deficiency*) - zaburzenia rekombinacji homologicznej.

Okolo 70% pacjentek z rakiem jajnika doświadcza nawrotu choroby; u osób z zaawansowanym rakiem jajnika czas do progresji zasadniczo skraca się wraz z terapiami kolejnych linii, a ponadto stosowane leczenie wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych działań niepożądanych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych. Pomimo, że pacjentki z nowotworem platynowrażliwym mają lepsze rokowanie niż chore platynooporne, to **z czasem większość z nich (około 80%) ostatecznie staje się oporna na związki platyny** [71], [72]. Istnieje zatem **silna potrzeba zapewnienia od początkowych etapów leczenia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii.**

Rokowanie w przypadku zaawansowanego raka jajnika jest wciąż bardzo niekorzystne a 5-letnie przeżycie całkowite wynosi mniej niż 30%; wyleczenie jest możliwe jedynie w I linii (lub osiągnięcie długotrwałej remisji); w przypadku wystąpienia nawrotów, choroba uznawana jest za praktycznie nieuleczalną. Wysoce niezaspokojoną potrzebą jest zatem dostęp do **terapii podtrzymującej, zapewniającej szansę na wyleczenie, bądź możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i opóźniającej dalszą chemioterapię, w sytuacji, gdy całkowite pokonanie choroby jest niemożliwe. Utrzymanie remisji choroby przekłada się również na poprawę jakości życia zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym.**

Pacjentki z mutacją genu *BRCA1/2* lub innych genów szlaku rekombinacji homologicznej stanowią subpopulację chorych z rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej, w której przeżycie całkowite jest dłuższe, niż w populacji nieobciążonej takimi zaburzeniami. Jednakże **poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworu u tych pacjentek stwarza możliwość opracowania terapii ukierunkowanych**, pozwalających dodatkowo poprawić wskaźniki przeżycia, które powinny być niezwłocznie wdrażane do praktyki klinicznej.

Aktualnie obowiązujący program lekowym B.50 **nie przewiduje w przypadku obecności niedoboru HRD (w tym BRCA1/2) możliwości łączenia olaparybu z bewacyzumabem, co stanowi istotną przeszkodę w efektywnym prowadzeniu terapii a ponadto stawia lekarza i pacjentkę przed trudnym wyborem** – czy w sytuacji obecności mutacji BRCA1/2 kontynuować terapię bewacyzumabem (inhibitor angiogenezy) czy przerwać ją, aby zastosować olaparyb; **w świetle badania PAOLA-1 [113] jest możliwe i wysoce skuteczne leczenie skojarzone obydwoma lekami.** Zgodnie z wynikami badań przedklinicznych, hipoksja wywołana leczeniem antyangiogennym może prawdopodobnie wywołać lub wzmocnić zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej [75], co oznacza, że bewacyzumab może zwiększać aktywność olaparybu w populacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem [75].

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

---



**Istotnym aspektem jest brak dostępu do diagnostyki niedoborów HRD innych niż BRCA1/2 – refundacja takich testów umożliwiłaby nie tylko kwalifikację do zastosowania inhibitorów PARP, ale także stanowiła cenną informację dla lekarzy, pacjentek oraz ich rodzin – obecność niedobór HRD wiąże się z większą wrażliwością guza na pochodne platyny i lepszym rokowaniem.**

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

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

#### 3.1. ZAREJESTROWANE WSKAZANIA DO STOSOWANIA OLAPARYBU

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podawanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

Produkt leczniczy Lynparza® w skojarzeniu z bewacyzumabem został zarejestrowany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu na terenie Unii Europejskiej przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) we wrześniu 2020 roku oraz przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w maju 2020 roku [2], [89], [108].

Wnioskowany preparat jest również zarejestrowany do stosowania w następujących wskazaniach:

- w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i/lub somatycznej), u których uzyskano odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny oraz pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny;
- w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi i którzy powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii;
- w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii;
- w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby [2].

Obecnie analizowana jest możliwość objęcia rozszerzania finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii) u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej, z szeroko pojętymi zaburzeniami HRD, nie ograniczającymi się jedynie do mutacji *BRCA1/2* w ramach **proponowanego, zmodyfikowanego Programu lekowego B.50 [1]**.

**Olaparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu, nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [92]**.

Szczegółowe dane dotyczące olaparybu odnoszące się między innymi do grupy farmakoterapeutycznej, wszystkich zarejestrowanych wskazań, dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, środków ostrożności, numerów pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla olaparybu (Lynparza®, tabletki powlekane) przedstawiono w aneksie, w rozdziale 9.1.

### 3.2. MECHANIZM DZIAŁANIA OLAPARYBU

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3). Wykazano, że olaparyb hamuje wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, po zastosowaniu w monoterapii bądź w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami [2].

Białka kodowane przez geny supresorowe *BRCA1* i *BRCA2* (ang. *breast cancer susceptibility 1 and 2*) uczestniczą w szeregu podstawowych procesach komórkowych, m.in. stanowią one kluczowe białka efektorowe procesu naprawy dwuniciowych pęknięć DNA, głównie w mechanizmie rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*; HRR). Uszkodzenie tych genów w wyniku mutacji może zaburzyć proces naprawy podwójnych pęknięć, co z kolei prowadzi do niestabilności genomu i procesu nowotworzenia [29].

Przy braku funkcjonalnych elementów szlaku rekombinacji homologicznej, takich jak białka BRCA1 lub BRCA2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców, co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej [2].

Komórki nowotworowe z mutacją *BRCA* i niedoborem białek BRCA stają się zależne od innych mechanizmów naprawy DNA, m.in. za pomocą wycinania par zasad, w którym główną rolę odgrywa polimeraza poli-ADP-rybozy 1 (PARP1). Ponieważ utraciły one możliwość wykorzystania rekombinacji homologicznej, blokowanie mechanizmu naprawy DNA poprzez wycinanie par zasad dzięki zastosowaniu inhibitora PARP1 skutkuje kumulacją dwuniciowych pęknięć DNA i śmiercią komórek [2], [29].

Przy braku mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* szlak naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione [2].

Udokumentowanie, że komórki z niedoborem białek BRCA w wyniku mutacji są bardziej wrażliwe na inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) niż komórki z dzikim typem genu, zapoczątkowało badania z wykorzystaniem sztucznie wywołanej letalności w leczeniu nowotworów z defektem mechanizmu naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Komórki posiadające mutację *BRCA* straciły możliwość wykorzystania rekombinacji homologicznej, zatem blokowanie mechanizmu naprawy poprzez wycinanie par zasad za pomocą inhibitora PARP1 skutkuje utratą możliwości naprawy DNA i śmiercią komórek lub sztucznie wywołaną letalnością. Inhibitory PARP, w tym olaparyb stały się więc jednymi z pierwszych leków ukierunkowanych, które wykazują skuteczność w przypadku utraty genu



supresorowego. Rak jajnika był pierwszym nowotworem złośliwym, w leczeniu którego wykorzystano ten mechanizm, a letalność komórek nowotworowych z mutacją genów rekombinacji homologicznej, w tym genu *BRCA*, wynikała z zablokowania alternatywnego szlaku naprawy DNA [47], [48].

### 3.3. MECHANIZM DZIAŁANIA BEWACYZUMABU

Bewacyzumab jest rekombinowanym ludzko-mysim, chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym i neutralizującym wszystkie izoformy czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*; VEGF), będącego kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy. Bewacyzumab hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka i neutralizując biologiczną aktywność VEGF powoduje regresję nowopowstałego unaczynienia guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje jego wzrost [3].

Angiogeneza czyli powstawanie nowych naczyń krwionośnych jest zjawiskiem fizjologicznym, powszechnym w procesach wzrostu i regeneracji tkanek, a w jajniku pełni dodatkowo istotną funkcję w regulacji hormonalnej (w każdym cyklu dochodzi do waskularyzacji powstającego ciała żółtego, w czym znaczącą rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłonka - VEGF oraz interleukina 8). VEGF jest jednym z najważniejszych czynników stymulujących angiogenezę, który ulega nadmiernej ekspresji w raku jajnika. W odróżnieniu od stanu fizjologicznego, w przypadku nowotworów złośliwych jajnika powstają naczynia krwionośne o odmiennej morfologii, a neowaskularyzacji towarzyszy powstawanie wodobrzusza, rozsiew nowotworu oraz złe rokowanie [16].

Poza hamowaniem zależnej od VEGF angiogenezy, bewacyzumab powoduje regresję już istniejących naczyń krwionośnych guza oraz normalizację ich morfologii, co wiąże się ze zmniejszeniem ciśnienia śródtkankowego w obrębie zmiany nowotworowej. Efektem tego zjawiska jest łatwiejsza penetracja podawanych systemowo cytostatyków do komórek nowotworowych [16].

Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej były przedmiotem szeregu badań klinicznych, w tym 2 badań III fazy o akronimach GOG-0218 oraz ICON7, w których oceniano efekty kliniczne bewacyzumabu dodanego do schematu chemioterapii zawierającego karboplatynę i paklitaksel, w porównaniu do samej chemioterapii karboplatyną z paklitakselem [3].

W badaniu GOG-0218 chore na raka jajnika w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, po zabiegu chirurgicznym otrzymywały chemioterapię składającą się z bewacyzumabu (15 mg/kg co 3 tygodnie; 5 kursów), paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie; 6 kursów; 18 tygodni) w skojarzeniu z karboplatyną (AUC6). W porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie chemioterapię w pierwszej linii leczenia (karboplatyna i paklitaksel), w grupie

chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie bewacyzumab w monoterapii, obserwowano znaczące klinicznie oraz istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji [3], [16].

Z kolei, do badania ICON7 kwalifikowano chore na raka jajnika we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego choroby (I lub II stopień według FIGO), obciążone wysokim ryzykiem nawrotu oraz chore, u których zaawansowanie kliniczne choroby oceniono jako stadium IIB i większe, niezależnie od stopnia złośliwości i podtypu histologicznego raka. W badaniu również osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, tzn. istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji w wyniku leczenia bewacyzumabem (podawanym w dawce 7,5 mg/kg raz na trzy tygodnie) w skojarzeniu z chemioterapią a następnie kontynuowanym w monoterapii [3], [16]. Należy podkreślić, że bewacyzumab został zarejestrowany przez EMA w ww. wskazaniu na podstawie wyników badania o akronimie *GOG-0218*, w którym stosowany był w dawce 15 mg/kg raz na trzy tygodnie, podczas gdy w Polsce pozytywny status refundacyjny uzyskał na podstawie analiz opartych na danych z badania ICON7.

Wyniki przeprowadzonych badań nad angiogenezą w raku jajnika, jak również wyniki badań klinicznych z wykorzystaniem substancji antyangiogennych wskazują na zasadność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie oraz poszukiwania nowych celów molekularnych mogących poprawić wyniki leczenia chorych na raka jajnika.

Obecnie, terapia bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia jest refundowana w Polsce, w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD10, C56, C57, C48)”, załącznik B.50 [92].

#### **3.4. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃCTWO STOSOWANIA OLAPARYBU W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującym zaawansowanego, nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy prowadzonym z podwójnym zamaskowaniem o akronimie PAOLA-1 [113]. **Badanie PAOLA-1 jest pierwszym i aktualnie jedynym, na podstawie którego zarejestrowano inhibitor PARP (olaparyb), stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem względem aktywnego komparatora jakim był bewacyzumab.** Uwzględniona w badaniu populacja pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika w wysokim stopniu odpowiada populacji z rzeczywistej praktyki

klinicznej, tj. obejmuje chore zarówno z grupy wysokiego ryzyka (FIGO IV lub FIGO III ze zmianami resztkowymi po cytoredukcji >1cm) jak również z grupy niskiego ryzyka (FIGO III, bez zmian resztkowych lub zmiany resztkowe ≤1 cm po cytoredukcji). Ponadto na uwagę zasługuje fakt, że badanie PAOLA-1 było finansowane z zewnętrznego grantu *Association de Recherche Cancers Gynécologiques (ARCAGY) Research* a nie przez producenta olaparybu [113].

W ramach badania analizowano efekty kliniczne stosowania olaparybu w dawce 300 mg/2x dobę w skojarzeniu z bewacyzumabem (podawanym 15 mg/kg masy ciała podawane raz na 3 tygodnie w infuzji dożylniej) w bezpośrednim porównaniu z placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem. Do badania kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu HRD, przy czym w protokole zaplanowano analizę w podgrupach, wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak niedoboru rekombinacji homologicznej. Finalnie EMA, ze względu na szczególnie korzystne w wyniki w subpopulacji pacjentek z HRD, zarejestrowała olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jedynie w tej podgrupie chorych [2].

Rozpatrując wnioskowane [1] i zarejestrowane wskazanie dla olaparybu [2] a także populację pacjentek kwalifikowaną do badania PAOLA-1 [113], pod względem typu histologicznego nowotworu, we wszystkich przypadkach jest ono spójne – określenie „rak” jest tożsame z „nabłonkowym rakiem”, ponieważ rak z definicji jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych. Ponadto, pomimo, że do badania PAOLA-1 (na podstawie którego olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem uzyskał rejestrację w Unii Europejskiej) kwalifikowano pacjentki z rakiem o podtypie surowicznym i endometroidalnym, to w ChPL Lynparza [2] jak i w proponowanym programie lekowym [1] nie ma takiego ograniczenia, ponieważ w praktyce niski stopień zróżnicowania (tj wysoki stopień złośliwości; ang. *high grade*) obserwowany jest w rakach surowicznych czy endometroidalnych, natomiast praktycznie nie jest obserwowany w innych typach np. w jasnokomórkowym lub śluzowym [5], [14], [17].

W badaniu PAOLA-1 randomizacji poddanych zostało 806 pacjentek, niezależnie od wyniku operacji cytoredukcyjnej (obecności bądź braku makroskopowych zmian resztkowych po operacji), u których nie stwierdzano dowodów na występowanie choroby lub które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź lub brak objawów istnienia choroby (CR lub PR lub NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. Pacjentki otrzymały co najmniej 4 i maksymalnie 9 cykli, przy czym większość (63%) otrzymała 6 cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie i taksanie, w tym minimum 2 cykle bewacyzumabu w połączeniu z 3 ostatnimi cyklami chemioterapii. Ogółem u 387 (48,0%) pacjentek stwierdzono HRD, z zastosowaniem testu Myriad MyChoice.

Pacjentki kontynuowały leczenie podtrzymujące bewacyzumabem i rozpoczęły leczenie olaparybem po minimum 3 tygodniach oraz maksymalnie po 9 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii.

Terapia olaparybem była kontynuowana do wystąpienia progresji choroby podstawowej, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub przez okres do 2 lat [2], [113].

**W badaniu PAOLA-1 (Platine, Avastin and Olaparib in 1st Line) wykazano, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do podawania placebo w subpopulacji pacjentek z nowotworem HRD-dodatnim (tj. zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej) wiązało się z [113], [2]:**

- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 67% (HR=0,33; 95% CI: 0,25; 0,45), w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem (i obecnymi mutacjami genu *BRCA*),
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 57% (HR=0,43; 95% CI: 0,28; 0,66), w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i równoczesnym brakiem występowania mutacji *BRCA*,
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 61% (HR=0,39; 95% CI: 0,28; 0,54), w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i wyższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub chore po chemioterapii neoadjuwantowej lub chore z chorobą w stadium IV wg FIGO];
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,23; 0,55), w przypadku pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* i wyższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub chore po chemioterapii neoadjuwantowej lub chore z chorobą w stadium IV wg FIGO];
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 85% (HR=0,15; 95% CI: 0,07; 0,30), w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i niższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO bez zmian resztkowych po cytoredukcji];
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 89% (HR=0,11; 95% CI: 0,03; 0,31), w przypadku pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* i niższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO bez zmian resztkowych po cytoredukcji];
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 68% (HR=0,32; 95% CI: 0,22; 0,47) w przypadku pacjentek z HRD i III stopniem zaawansowania choroby wg FIGO;
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 68% (HR=0,32; 95% CI: 0,20; 0,52) w przypadku pacjentek z HRD i IV stopniem zaawansowania choroby wg FIGO;

- większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ocenionej według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125 w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem (RB=1,57; 95%CI: 1,02; 2,55;  $p < 0,05$ ; NNT=4 [95%CI: 2, 86]).

Niemniej jednak wyniki badania SOLO-2, w których olaparyb stosowany był w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z HRD pod postacią mutacji BRCA1/2 wskazują na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania olaparybu w porównaniu z placebo (HR=0,74; 95% CI: 0,54 ;1,00). Po uwzględnieniu wpływu *cross-over* w badaniu SOLO-2, przeprowadzona analiza z dostosowaniem wykazała, że w wyniku stosowania olaparybu mediana przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o 16,3 miesiąca w porównaniu z placebo, a **ryzyko zgonu** z jakichkolwiek przyczyn **uległo istotnej statystycznie redukcji** o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,97) [173]. Biorąc pod uwagę korzystne wyniki w zakresie PFS w badaniu PAOLA-1, można oczekiwać, że zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem również przełoży się na istotną poprawę przeżycia całkowitego we wnioskowanej populacji pacjentek.

W odniesieniu do zmian jakości życia warunkowanej stanem zdrowia i ocenianej za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30)

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji przeprowadzonego w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* [76] wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie 24-miesięcznego PFS pomiędzy olaparybem stosowanym wraz z bewacyzumabem a olaparybem w monoterapii, **niemniej jednak wykazano trend na korzyść analizowanej interwencji (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 29%)**.

Profil bezpieczeństwa olaparybu podawanego w skojarzeniu z bewacyzumabem był akceptowalny, a charakter raportowanych działań niepożądanych był przewidywalny, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań oceniających efektywność kliniczną olaparybu i bewacyzumabu, jak i obserwacjami z praktyki

klinicznej. Intensyfikacja leczenia poprzez dołączenie do schematu terapeutycznego kolejnego leku nie pogarsza profilu bezpieczeństwa.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie poddanej terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem, niezależnie od nasilenia, należały: zmęczenie, nudności oraz anemia. Z kolei, w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab z placebo częściej obserwowano nadciśnienie. Zdarzenia niepożądane najczęściej podawały się kontroli i zazwyczaj ustępowały dzięki modyfikacjom dawkowania, bez konieczności przerywania leczenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u takiego samego odsetka chorych w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.

Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu PAOLA-1 był ogólnie spójny z obserwacjami w badaniu SOLO-1 [111], jak i wynikami raportowanymi u chorych z nawrotowym rakiem jajnika w badaniu SOLO-2 [112], z wyjątkiem zwiększonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia, będącego częstą reakcją niepożądaną na bewacyzumab. Należy podkreślić, że dołączenie olaparybu do bewacyzumabu nie zwiększyło częstości występowania działań niepożądanych typowych dla bewacyzumabu.

**Podsumowując, u chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny i bewacyzumabie, wiąże się z uzyskaniem istotnej statystycznie i klinicznie korzyści w postaci wydłużenia mediany czasu przeżycia bez progresji, co było szczególnie uwidocznione u pacjentek z nowotworem cechującym się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, w tym także u chorych bez mutacji w genach *BRCA*.**

Zgodnie z zarejestrowanym w ChPL wskazaniem, gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg masy ciała (podawana dożylnie, raz na 3 tygodnie). W badaniu PAOLA-1, które stanowiło podstawę rejestracji Lynparzy we wnioskowanym wskazaniu, leczenie bewacyzumabem trwało łącznie do 15 miesięcy/22 cykli, z uwzględnieniem okresu, w którym lek był podawany z chemioterapią oraz jako leczenie podtrzymujące (konsolidujące).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



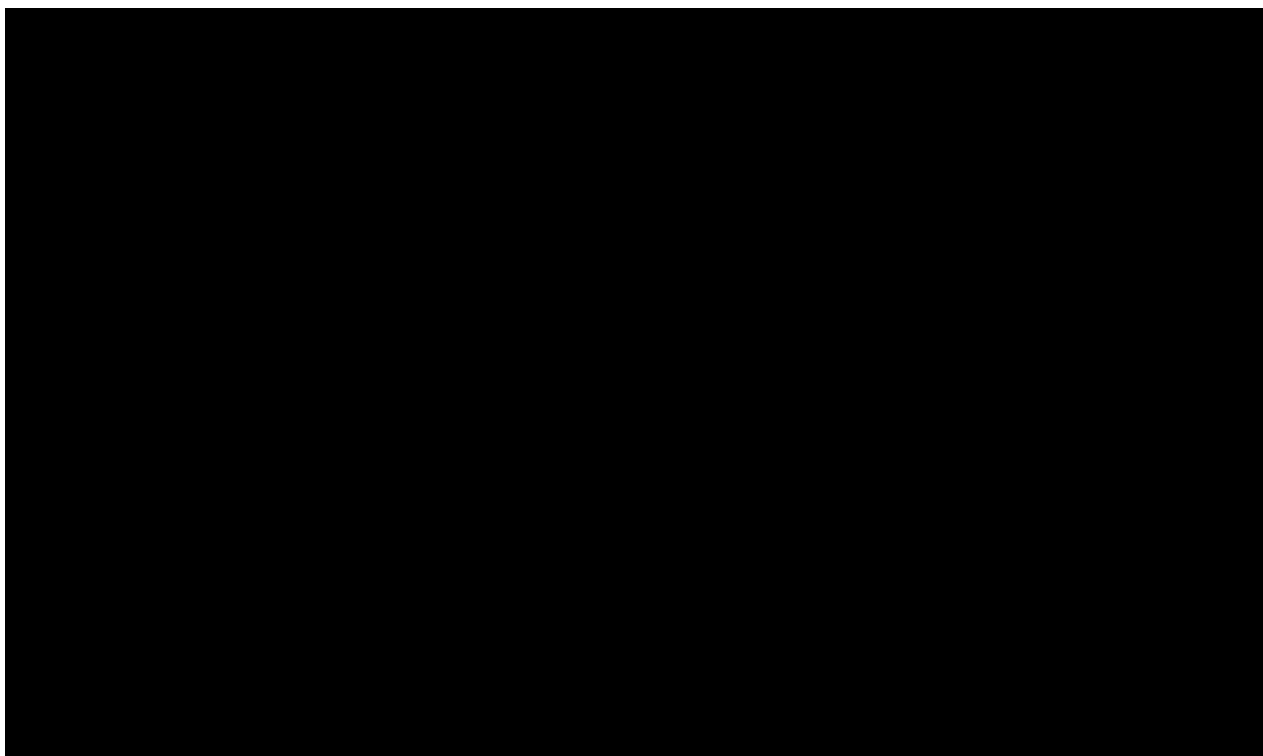
[Redacted text block]

[Redacted text block]

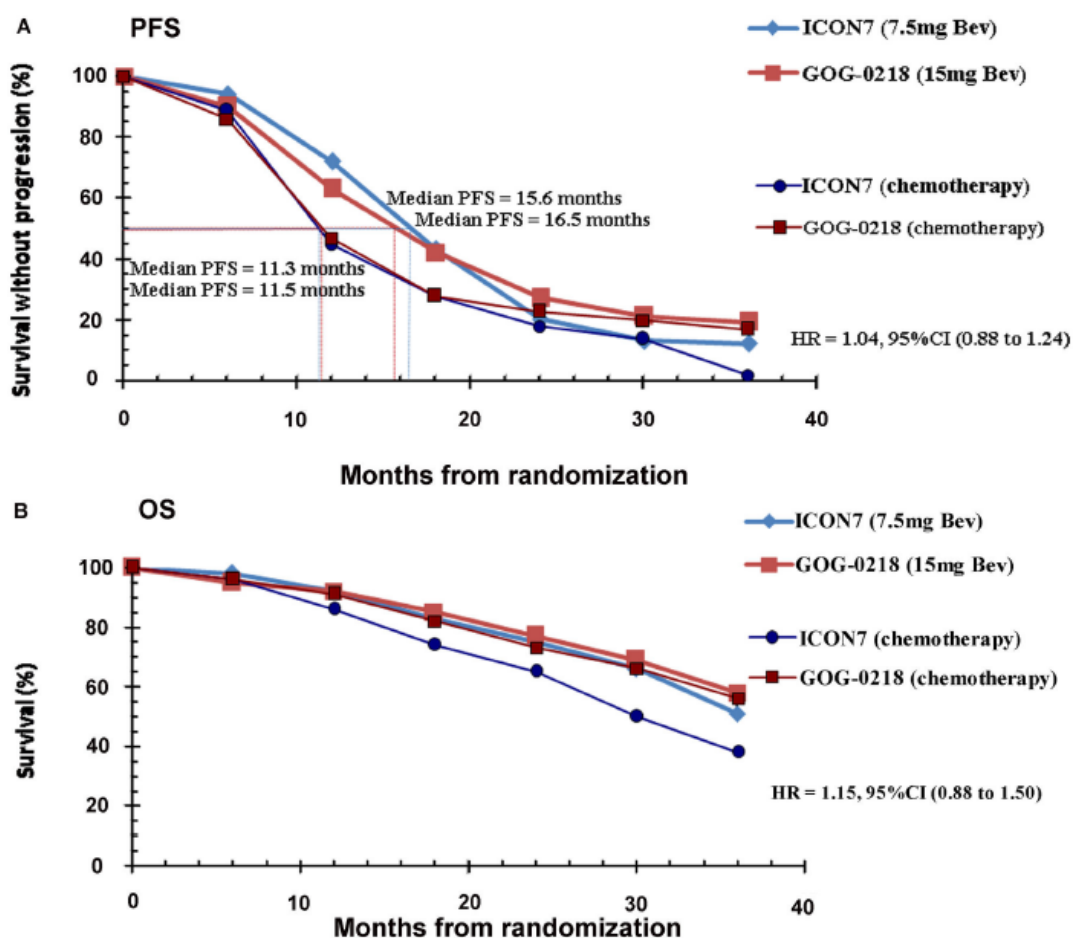
[Redacted text block]

[Redacted text block]

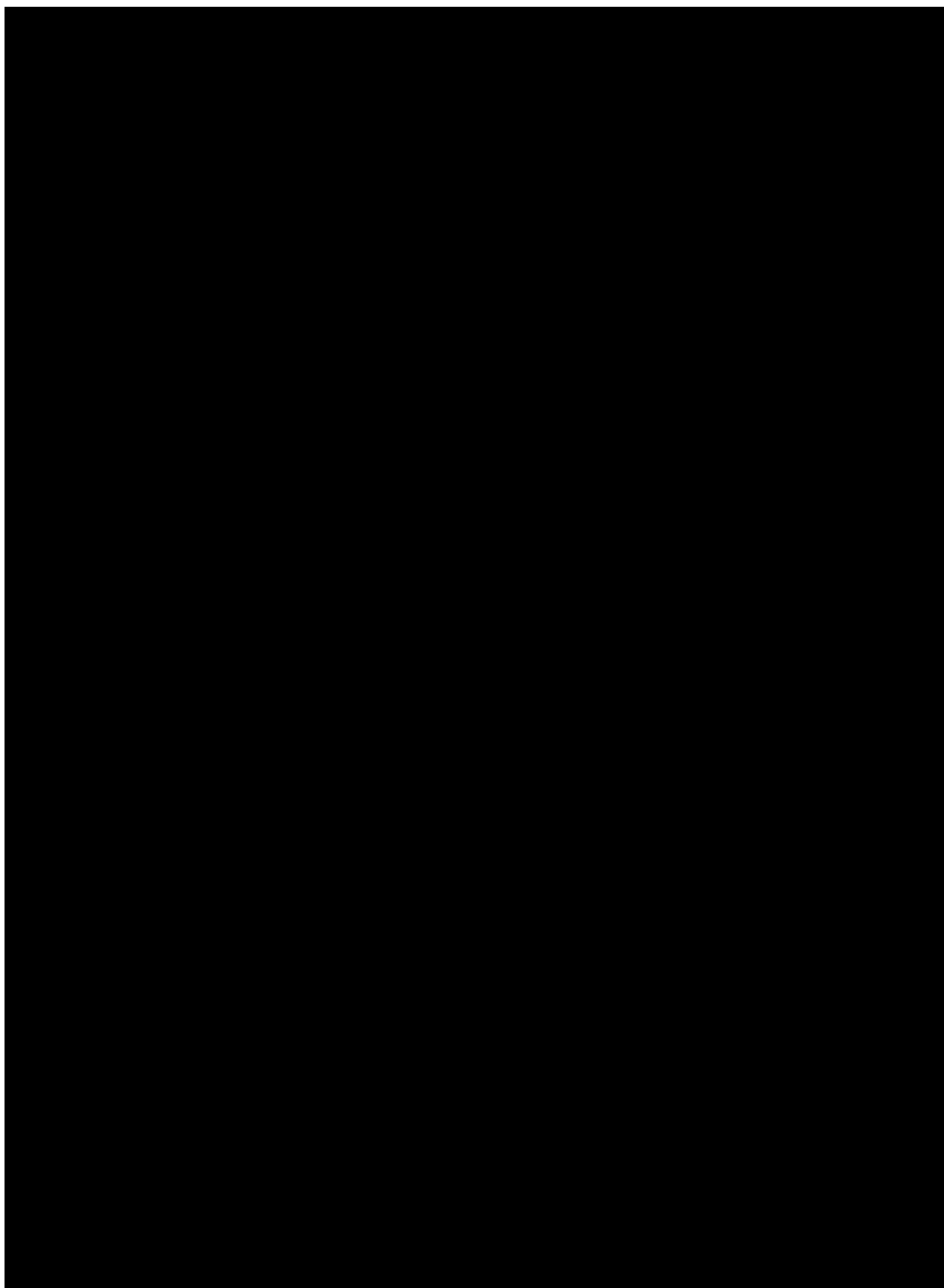
[Redacted text block]



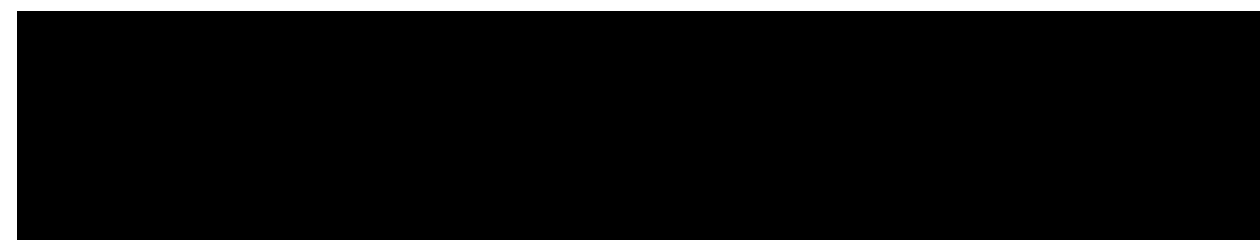
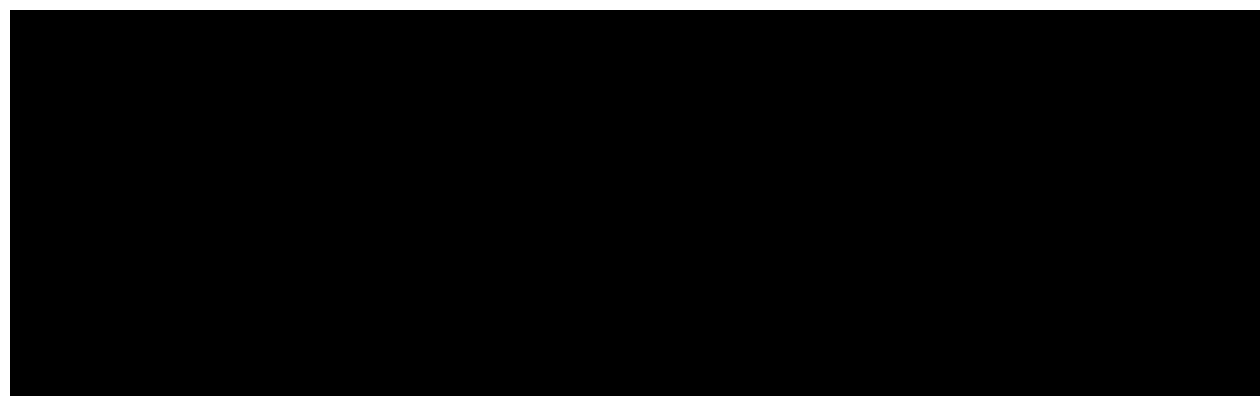
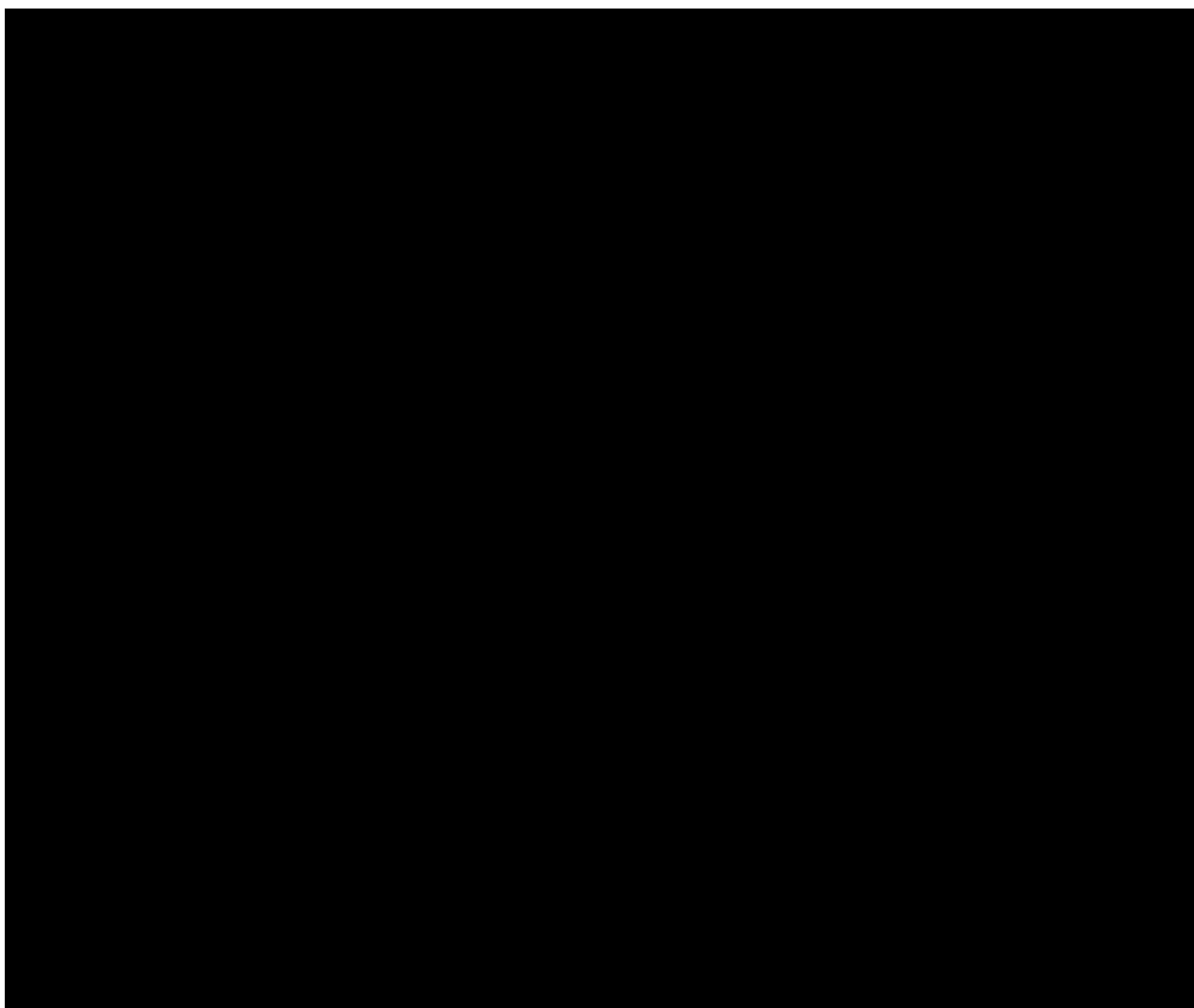




Rysunek 6. Porównanie skuteczności klinicznej dwóch dawek bevacyzumabu: 7,5 mg/kg vs 15 mg/kg w zakresie (A) przeżycia wolnego od progresji choroby i (B) przeżycia całkowitego [79].



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego (w zależności od grupy ryzyka – w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/schematów leczenia w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [115] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [114], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub brak istnienia objawów choroby) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu rozważono wszystkie substancje czynne/schematy terapeutyczne wymienione w zidentyfikowanych polskich oraz zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej tj. PTGO 2015-2017 [18]-[19], PTOK 2013 [27], NCCN 2021 [94], SEOM 2020 [95], BGCS 2017 [96], NICE 2020 [97], SIGN 2018 [99], NCCN 2020 [100], NCI 2018 [101], ESMO 2013-2020 [105]-[106], AHS 2013 [107]. Należy zaznaczyć, że w

zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej podczas doboru leczenia dla pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu czy pierwotnym rakiem otrzewnej stosuje się (oprócz operacji, jeśli jest możliwa) różne farmakologiczne schematy terapeutyczne w ramach leczenia I linii, obejmujące oprócz leczenia indukcyjnego także leczenie podtrzymujące, w zależności, między innymi:

- obecności specyficznych mutacji genetycznych (głównie *BRCA*),
- statusu wykonanej resekcji w czasie zabiegu chirurgicznego (optymalna, suboptymalna).

W przypadku pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej stosuje się:

- chemioterapię dwulekową opartą na pochodnej platyny i taksanie, po której nie prowadzi się aktywnego leczenia podtrzymującego, a jedynie obserwuje pacjentki pod kątem ewentualnej wznowy,
- chemioterapię opartą karboplatynie z paklitakselem wraz z bewacyzumabem, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii,
- chemioterapię opartą na pochodnych platyny, a następnie leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii,
- chemioterapię opartą na pochodnych platyny, a następnie leczenie podtrzymujące niraparybem w monoterapii.

W zaawansowanym raku jajnika, leczenie podtrzymujące za pomocą leków cytotoksycznych nie powinno być stosowane po chemioterapii pierwszej linii i nie stanowi standardowego postępowania w praktyce klinicznej [99].

Według zapisu w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowaną technologią opcjonalną [114], podobnie komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku [115] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2021 roku [92] w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika (C56), w Polsce refundowane są:

- w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C), leki takie jak: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan,

melfalan, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, tiotepa, topotekan (doustnie; wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina (dla rozpoznania C57 oraz C48 por. rozdz. 2.8.);

- w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)“:
  - **bewacyzumab w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej**, w przypadku którego podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm; niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika; dopuszczalna wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa,
  - **olaparyb**, w postaci kapsułek twardych (50 mg) i tabletek powlekanych, **w populacji pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej**, dla którego podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie [surowiczego – tylko dla kapsułek] raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej); platynowrażliwość (nawrót w okresie >6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); otrzymanie co najmniej dwóch linii leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę), odpowiedź na leczenie po ostatniej chemioterapii z pochodnymi platyny (całkowita lub częściowa według RECIST),
  - **olaparyb w postaci tabletek w populacji chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**, dla którego podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej); całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny.

Niraparyb wymieniany w wytycznych [95] w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaburzeniami HRD, będący podobnie jak olaparyb inhibitorem PARP, uzyskał odpowiednio w styczniu pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości odnośnie do finansowania w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)“ natomiast w lutym negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT [122] w terapii raka nawrotowego. Podobnie, w lipcu 2021 roku

niraparyb nie uzyskał pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT, dotyczącej finansowania w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub rakiem otrzewnej [122]. Lek ten jest jak dotychczas nie refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu [92], zatem schematy terapeutyczne zawierające niraparyb zostały wykluczone z grona komparatorów dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej i aktualny sposób refundacji w Polsce leków stosowanych w leczeniu raka jajnika, dostępne są następujące opcje terapeutyczne:

- **w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z HRD innymi niż *BRCA*** – schemat terapeutyczny zawierający: bewacyzumab stosowany wraz z chemioterapią opartą na związkach platyny [karboplatyna+paklitaksel], a następnie w ramach leczenia konsolidującego bewacyzumab w monoterapii, zgodnie z dawkowaniem ujętym w programie lekowym B.50; w populacji tej nie są refundowane inne opcje terapeutyczne w ramach leczenia podtrzymującego a chore mogą otrzymywać bewacyzumab niezależnie od statusu HRD;
- **w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* (niezależnie od obecności lub nie innych HRD)** – schemat terapeutyczny zawierający: bewacyzumab stosowany wraz z chemioterapią opartą na związkach platyny [karboplatyna+paklitaksel], a następnie w ramach leczenia podtrzymującego bewacyzumab w monoterapii, zgodnie z dawkowaniem ujętym w programie lekowym B.50 - po zabiegu cytoredukcji, w sytuacji oczekiwania na wynik mutacji *BRCA1/2* wdrażany jest schemat terapeutyczny z bewacyzumabem; w przypadku potwierdzenia mutacji *BRCA1/2* nie ma możliwości w ramach obowiązującego programu lekowego B.50 przerwania terapii bewacyzumabem na rzecz olaparybu. Zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem wyprzedza w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej wiedzę na temat statusu mutacji *BRCA* (ponieważ wiedzę o tym, że pacjentka jest w grupie wysokiego ryzyka nawrotu lekarz ma bezpośrednio po przeprowadzeniu operacji, jeśli ta była przeprowadzona, a dopiero potem otrzymuje wynik badania w kierunku mutacji *BRCA*, kiedy już wdroży leczenie adjuwantowe chemioterapią i bewacyzumabem), przez co pacjentki z mutacjami *BRCA* rozpoczynają leczenie chemioterapią w skojarzeniu z bewacyzumabem, zamiast chemioterapią opartą o pochodne platyny, po której otrzymałyby olaparyb;

W przypadku schematów zawierających chemioterapię opartą na związkach platyny (za wyjątkiem schematu z bewacyzumabem), do najczęściej zalecanych [18]-[19], [27], [93], [94], [95], [96], [97], [99], [100], [101], [105]-[106] zaliczane są kombinacje dwulekowe, zawierające pochodną platyny (głównie karboplatynę, alternatywnie cisplatynę) i taksan (głównie paklitaksel, alternatywnie docetaksel), stosowane dożylnie zgodnie z dawkowaniami przedstawionymi w rozdziale 2.7.1.

**Podsumowując, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:**

- w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi obecność mutacji *BRCA1/2* lub niestabilnością genomu), u których miałyby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego);

Wybór powyższych komparatorów pozostaje zgodny z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce. Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.



## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
  - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2),
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
  - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST),
  - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST),
  - jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa:
  - ryzyko wystąpienia: poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych [ogółem, ciężkich, poważnych],
  - zdarzeń/ działań niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$ . stopnia zgodnie z CTCAE,
  - rezygnacji z udziału w badaniu/ konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych,
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej. Definiowany jest jako czas od randomizacji pacjenta do jego zgonu. Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [117].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [117], [118], [119]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat

polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. *cross-over*), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [108] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [117]. Zgodnie z konsensusem osiągniętym na 5<sup>th</sup> Ovarian Cancer Consensus Conference (Japonia 2015) PFS można uznać za alternatywny preferowany pierwszorzędowy punkt końcowy dla kohort pacjentów z oczekiwaną medianą przeżycia całkowitego wynoszącą >12 miesięcy. Jednak stosowanie PFS powinno być poparte OS jako drugorzędowym punktem końcowym oraz innymi punktami końcowymi, takimi jak TFST lub TSST oraz nasileniem występujących zdarzeń niepożądanych [175]. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*; BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [176].

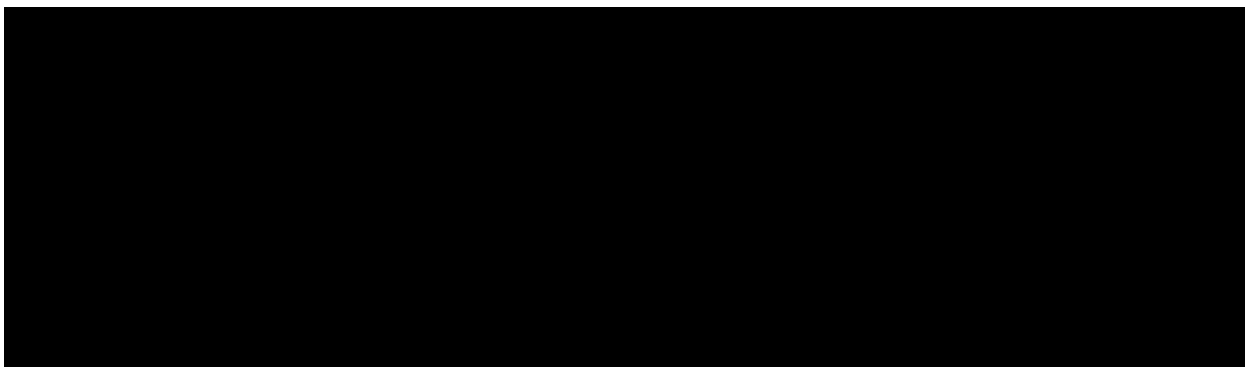
Jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stosowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii [120].

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

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej – olaparybu (Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (tj. niskim stopniu zróżnicowania; ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.



Dodatkowo przedstawiono stanowiska wydane przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacje Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych olaparybu w innej postaci farmaceutycznej (kapsułki twarde) oraz we wskazaniach dotyczących leczenia dalszych linii w populacji pacjentek z rakiem jajnika.

**Tabela 28. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokiej złośliwości (tj. niskim stopniu zróżnicowania), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (listopad 2021).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Lynparza® - olaparyb (tabletki powlekane) [interwencja wnioskowana]</b></p>	<p><u>Brak rekomendacji</u> odnośnie do stosowania i finansowania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej [109].</p> <p><u>Stanowisko nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 r.</u> [161]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325,</li> <li>• Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>W badaniu klinicznym III fazy olaparyb wpływał na przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę wykazanie wyższości olaparybu nad placebo w zakresie przeżycia bez progresji choroby, bez wykazania wyższości w zakresie przeżycia całkowitego, brak jednoznacznych wniosków w zakresie jakości życia oraz profil bezpieczeństwa (brak danych dla dłuższego okresu obserwacji), należy sądzić, iż lek wpływa na poprawę opieki zdrowotnej nad pacjentkami z analizowanej populacji.</p> <p>Podawanie olaparybu w formie tabletek (4 tabletki dziennie) jest bardziej odpowiednie niż w postaci kapsułek (16 kapsułek dziennie) w przypadku konieczności długotrwałego leczenia.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r.</u> [162]</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318, w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem m.in. uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.</p> <p>Przedmiotem wniosku była ocena zasadności refundacji leku w dwóch populacjach: nowo zdiagnozowany oraz nawrót nowotworu jajnika.</p>
<p><b>Lynparza® - olaparyb (kapsułki twarde) [inna forma podania olaparybu]</b></p>	<p>Opinia nr 54/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 r. [123]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną olaparibum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny;</li> <li>•leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>),</li> </ul>	<p>Brak rekomendacji [109]</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	<p>rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p> <p>Uwaga: Pozytywna opinia Rady dotycząca poszerzonych wskazań dla olaparybu w formie kapsułek, w stosunku do wskazań rejestracyjnych, jest zasadna jedynie w przypadku braku pozytywnej decyzji MZ, dotyczącej finansowania olaparybu w postaci tabletek, która uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości (rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2020; stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020)</p>	
	<p>Opinia nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. [179]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p>	<p>Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. [180]</p> <p>Agencja opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p>
	<p><u>Stanowisko nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r. [124]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57,C.48).</p> <p>Rada zaznaczyła, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza® (olaparyb) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy poczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 r. [125]</u></p> <p>Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., w ramach programu lekowego „ Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48).</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®. Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz.</p>
<p><b>Bewacyzumab [komparator]</b></p>	<p>Stanowisko nr 112/2012 [126] i 113/2012 [127] z dnia 12 listopada 2012 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab; EAN 5909990010486, EAN 5909990010493) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56,</p>	<p>Rekomendacja nr 102/2012 [128] i nr 103/2012 [129] z dnia 12 listopada 2012 r.</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowiska Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	<p>C57, C 48)", bezpłatnie dla świadczeniobiorcy, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Stanowisko nr 9/2014 [130] i 10/2014 [131] z dnia 13 stycznia 2014 r.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab; EAN 5909990010486, EAN 5909990010493) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)” z uwzględnieniem proponowanych zmian kryteriów włączenia do programu, w ramach istniejącej grupy limitowej. Sugerowany poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>	<p>programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).</p> <p>Rekomendacja nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. [131]</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avastin®, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486,</li> <li>- Avastin®, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493, w ramach przedstawionego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”.</li> </ul>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Obecnie, terapia bewacyzumabem (7,5 mg/kg masy ciała dożylnie we co 3 tygodnie. 18 cykli) w pierwszej linii leczenia jest refundowana w Polsce, w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD10, C56, C57, C48)”, załącznik B.50 [92].

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – olaparybu (Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (tj. niskim stopniu zróżnicowania; ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 29. Ocena interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika wysokiej złośliwości (tj. o niskim stopniu zróżnicowania), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grudzień 2021).**

Agencja	Nazwa handlowa/ substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane	Brak rekomendacji odnośnie do stosowania i finansowania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.	-
		Pozytywna rekomendacja [133] Agencja PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych olaparybu w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, surowiczego jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej, z mutacjami w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> , w oparciu o minimalizację kosztów względem stosowania olaparybu w postaci kapsułek. Wydając to zalecenie, PBAC zauważył, że producent zamierza wycofać formę kapsułek tego leku z rynku, a ponadto nowa forma farmaceutyczna olaparybu (tabletki) jest mniej obciążająca dla pacjentów. Cena tabletek będzie równoważna względem kapsułek, z uwzględnieniem równoważnych dawek leku.	Marzec 2018
		Pozytywna rekomendacja [134] Agencja PBAC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym nabłonkowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej u chorych, które osiągnęły całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny, z udokumentowanymi mutacjami germinalnymi lub somatycznymi w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> . Decyzję wydano w oparciu o satysfakcjonujące wyniki kliniczne potwierdzające istotne wydłużenie czasu przeżycia do progresji w wyniku terapii olaparybem.	Lipiec 2020
	Bewacyzumab [komparator]	Pozytywna rekomendacja [135] Agencja PBAC zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (produkt leczniczy Mvasi®) jako leku biopodobnego do bewacyzumabu (Avastin®) na podstawie minimalizacji kosztów we wszystkich wskazaniach, dla których Avastin® jest refundowany, w tym: w zaawansowanym (stadium IIIB, IIIC lub IV) raku jajnika, raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej.	Listopad 2020
		Pozytywna rekomendacja [136] Agencja PBAC zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (produkt leczniczy Zirabev®) jako leku biopodobnego do bewacyzumabu (Avastin®) na podstawie minimalizacji kosztów we wszystkich wskazaniach, dla których Avastin® jest refundowany, w tym: w zaawansowanym (stadium IIIB, IIIC lub IV) raku jajnika, raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej.	Lipiec 2020
		Pozytywna rekomendacja [137] PBAC zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®), w leczeniu pacjentek z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, ponieważ powinien on być dostępny tylko na specjalnych ustaleniach w ramach programu efektywnego finansowania chemioterapii (ang. <i>Efficient Funding of Chemotherapy</i> ). Zalecenia PBAC dotyczące umieszczenia na liście opierało się	Listopad 2013

Agencja	Nazwa handlowa/ substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p>na ocenie, że opłacalność bewacyzumabu byłaby akceptowalna tylko w proponowanej cenie, gdyby dawka i czas trwania leczenia bewacyzumabem zostały zmniejszone z 15 mg/kg przez 22 cykle do 7,5 mg/kg i do 18 cykli oraz czy wdrożono inne środki w celu ograniczenia ryzyka związanego z kosztem dla wymaganego wskazania. Z uwagi na brak przekonujących dowodów na jakiegokolwiek dodatkowe korzyści kliniczne ze stosowania dawki 15 mg/kg przez 22 cykle w porównaniu z dawką 7,5 mg/kg przez 18 cykli, zastosowanie większej dawki i dłuższego czasu trwania, z towarzyszącym wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nie jest uzasadnione. Zalecana jest więc dawka 7,5 mg/kg co 3 tygodnie przez maksymalnie 18 cykli. Jest to zgodne z dowodami i ostrożnym zaleceniem stosowania najniższej skutecznej dawki przez najkrótszy czas.</p>	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane	<p>Brak rekomendacji odnośnie stosowania i finansowania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p>	-
	Bewacyzumab [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [138] Agencja CADTH rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo rozpoznanego, zaawansowanego nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z potwierdzonymi mutacjami <i>BRCA2</i>, które osiągnęły odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny. Decyzja została podjęta pod warunkiem uzyskania akceptowalnej efektywności kosztowej i obniżenia ceny leku.</p>	Grudzień 2019
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane	<p>Pozytywna rekomendacja [139] Agencja CADTH rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, z wysokim ryzykiem progresji, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Rekomendacja dotyczy bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg w kombinacji z karboplatiną i paklitakselem w czasie 2-6 cyklu, a następnie w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego do 12 cykli lub do momentu progresji choroby, w zależności co nastąpi jako pierwsze. Populacja obejmuje pacjentów z zaawansowanym (stadium III z chorobą resztkową &gt;1 cm, nieresekcyjnym stadium III lub stadium IV) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z dobrym stanem sprawności. Zalecana dawka 7,5 mg/kg co 21 dnia (w oparciu o wyniki dwóch badań, w których uzyskano podobną skuteczność w przypadku dawki 15 mg/kg, a i 7,5 mg/kg).</p>	Czerwiec 2015
		<p>Pozytywna rekomendacja [141] Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie w ramach Cancer Drugs Fund jako olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego (stadium 3 i 4 wg FIGO) nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości u dorosłych, gdy: - wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na platynie z bewacyzumabem oraz - rak jest związany z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD).</p>	Kwiecień 2021



Agencja	Nazwa handlowa/ substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		<p>Pozytywna rekomendacja [140] Agencja rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym BRCA-dodatniego, zaawansowanego (stadium 3 i 4 według FIGO), nabłonkowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u dorosłych chorych z odpowiedzią na chemoterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny.</p>	Sierpień 2019
	Bewacyzumab [komparator]	<p>Negatywna rekomendacja [142] Agencja NICE nie rekomenduje stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika (stadium IIIB, IIIC i IV wg. FIGO), jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej). Bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka jajnika został jedynie w zarejestrowanej dawce 15 mg/kg masy ciała raz na 3. Specjaliści kliniczni zwrócili uwagę NICE, że dawka rejestrowana 7,5 mg/kg jest najczęściej stosowana w NHS w Anglii, jednakże NICE uznało, że nie będzie mogło wydać wskazówek dotyczących technologii stosowanej poza warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. (Komitet zauważył także, że nie ma wystarczających dowodów na akceptowalny bilans klinicznie istotnych korzyści do ryzyka przy niższej dawce 7,5 mg/kg). Komitet uznał, że model opłacalności: bewacyzumab plus paklitaksel i karboplatyna nie mieści się w zakresie zwykle uważanym za efektywny kosztowo.</p>	Maj 2013
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane	<p>Pozytywna rekomendacja [144] Agencja SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których wystąpiła odpowiedź po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, u których nowotwór jest związany z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD).</p>	Grudzień 2021
		<p>Pozytywna rekomendacja [143] Agencja SMC rekomenduje finansowanie w ramach <i>NHS Scotland</i> olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego (stadium III i IV według FIGO), BRCA1/2-dodatniego, nabłonkowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u chorych, które osiągnęły odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemoterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny.</p>	Grudzień 2019
	Bewacyzumab [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [145] Agencja SMC rekomenduje finansowanie w ramach <i>NHS Scotland</i> bewacyzumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia zaawansowanego (stadium IV wg FIGO) nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. Dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg raz na 3 tygodnie w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem do 6 cykli leczenia, następnie w monoterapii przez maksymalnie 20 cykli (do progresji choroby lub do 15 miesięcy albo aż do uzyskania nieakceptowanej toksyczności, w zależności od tego, który z nich występuje wcześniej). Przedstawiciele pacjentów i lekarzy chcieli podkreślić, że w praktyce jest stosowana niezarejestrowana niższa dawka 7,5 mg/kg, co uważane jest za bardziej opłacalne przy zmniejszonej toksyczności.</p>	Październik 2015

Agencja	Nazwa handlowa/ substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<p style="text-align: center;"><b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b></p>	<p style="text-align: center;">Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane</p>	<p style="text-align: center;">Brak opinii [147] Stosowanie i finansowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (stadium III i IV wg FIGO) nabłonkowym jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie w skojarzeniu z bewacyzumabem, u których nowotwór jest związany z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD) zdefiniowanymi jako obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> i/lub niestabilności genomowej nie podlega ocenie przez AWMSG, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p>	<p>Marzec 2021</p>
		<p style="text-align: center;">Brak opinii [146] Stosowanie i finansowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu różnicowania, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny nie podlega ocenie przez AWMSG, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p>	<p>Maj 2019</p>
	<p style="text-align: center;">Bewacyzumab [komparator]</p>	<p style="text-align: center;">Decyzja tymczasowa [149] Agencja AWMSG wydała tymczasową pozytywną decyzję dotyczącą finansowania bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg co trzy tygodnie do maksimum 18 cykli (z zaznaczeniem, że w tej dawce nie jest dopuszczony do leczenia i dlatego jest niezarejestrowany) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z wysokim ryzykiem progresji. Wysokie ryzyko definiuje się jako: stadium III wg. FIGO, choroba resztkowa większa niż 1,0 cm lub stadium IV, lub stadium III w chwili wystąpienia i wymagający chemioterapii neoadiuwantowej ze względu na niskie prawdopodobieństwo optymalnej pierwotnej cytoredukcji chirurgicznej.</p>	<p>Wrzesień 2020</p>
		<p style="text-align: center;">Brak opinii [148] Stosowanie bewacyzumabu w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego (stadium IIIB, IIIC i IV wg, FIGO) nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej nie podlega ocenie przez AWMSG, z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE.</p>	<p>Czerwiec 2012</p>
<p style="text-align: center;"><b>National Centre for Pharmaco- economics (NCPE Ireland)</b></p>	<p style="text-align: center;">Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane</p>	<p style="text-align: center;">Brak rekomendacji Agencja zaleca przeprowadzenie pełnego raportu HTA dotyczącego olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowany rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej [159].</p>	<p>Kwiecień 2021</p>
		<p style="text-align: center;">Negatywna rekomendacja [157] Agencja NCPE nie rekomenduje refundowania olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym chorych z zaawansowanym (stadium III lub IV według FIGO), <i>BRCA1/2</i>-dodatnim, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które osiągnęły odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny, dopóki nie ulegnie poprawie efektywność kosztowa ocenianej interwencji względem istniejących opcji terapeutycznych.</p>	<p>Marzec 2020</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



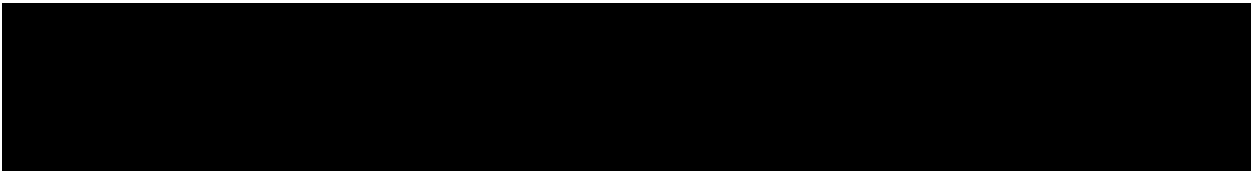
Agencja	Nazwa handlowa/ substancja czynna/postać farmaceutyczna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Negatywna rekomendacja [158] Agencja NCPE nie rekomenduje refundowania olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym chorych z nawrotowym, platynowrażliwym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które osiągnęły całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, dopóki nie ulegnie poprawie efektywność kosztowa ocenianej interwencji względem istniejących opcji terapeutycznych.	Luty 2020
	Bewacyzumab [komparator]	Brak opinii [150]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane	Pozytywna rekomendacja [151] Agencja HAS rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym (stadium III i IV wg. FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na związku platyny z skojarzeniem z bewacyzumabem, u których nowotwór związany jest z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD), zdefiniowanym przez mutację w genach <i>BRCA1/2</i> i/lub niestabilność genomową. Rekomendowany poziom refundacji: 100%.	Kwiecień 2021
		Pozytywna rekomendacja [155] Agencja HAS rekomenduje stosowanie i finansowanie ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z zaawansowanym, BRCA-pozytywnym rakiem jajnika, które osiągnęły odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny.	Grudzień 2019
		Pozytywna rekomendacja [153] Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych olaparybu w postaci tabletek, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym, rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją genu <i>BRCA 1/2</i> (germinalną i/lub somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Rekomendowany poziom refundacji: 100%.	Grudzień 2018
	Bewacyzumab [komparator]	Pozytywna opinia [156] Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanych stadiów (stadium IIIB, IIIC i IV wg. FIGO) nabłonkowego raka jajnika, jajowodów lub pierwotnej otrzewnej w dorosłych pacjentów. Rekomendowana dawka 15 mg/kg początkowo raz na 3 tygodnie.	Czerwiec 2016
		Pozytywna opinia [152], [153] Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych jaków biopodobnych, zawierających bewacyzumab (produkty Zirabev®, Mvasi®) we wskazaniach analogicznych dla aktualnie refundowanych dla Avastinu®	2020
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Lynparza® - olaparyb, tabletki powlekane	Brak opinii [160].	-
	Bewacyzumab [komparator]	Brak opinii [160].	-

**Wszystkie agencje, które oceniały dotychczas stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu, tj. NICE [141], SMC [144] i HAS [151], wydały pozytywne opinie dotyczące jego finansowania ze środków publicznych w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii pierwszej linii u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.**

Agencja AWMSG [116] odstąpiła od oceny wnioskowanej interwencji, z uwagi na ocenę przeprowadzaną przez NICE.

Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych tj. PBAC, CADTH, NCPE i SBU nie analizowały dotychczas zasadności finansowania ze środków publicznych olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem we wnioskowanym wskazaniu, czy też olaparybu stosowanego u pacjentek z HRD (innymi niż BRCA1/2).

Pozostałe rekomendacje zidentyfikowane dla olaparybu dotyczyły przede wszystkim leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu w monoterapii u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, jak i nawrotowym, BRCA-dodatnim rakiem jajnika, które osiągnęły odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.



Komparator, tj. bewacyzumab uzyskał pozytywne rekomendacje agencji PBAC [135]-[137], CADTH [139], SMC [145], AWMSG [149] (tymczasowo), HAS [156] dotyczące stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego (stadium IIIB, IIIC i IV wg, FIGO) nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w ramach leczenia podtrzymującego). W większości zidentyfikowanych rekomendacji zalecanym dawkowaniem bewacyzumabu jest 7,5 mg/kg z uwagi na porównywalną skuteczność do zarejestrowanego dawkowania 15 mg/kg i niższe koszty.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany zmodyfikowany Program Lekowy „LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10 C56, C57, C48)”.
- [2] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf).
- [3] Charakterystyka produktu leczniczego Avastin®.
- [4] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/Patient/page1> (czerwiec 2021).
- [5] Sadłecki P, Walentowicz-Sadłecka M, Grabiec M. Molecular diagnosis in type I epithelial ovarian cancer. *Ginekologia Polska* 2017, 88(12):692-697.
- [6] Krajowy Rejestr Nowotworów – Rak jajnika, <http://onkologia.org.pl/rak-jajnika/#e>; <http://onkologia.org.pl/nowodwory-jajnika-c56/> (czerwiec 2021).
- [7] Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. Red. Kozierkiewicz A, Topór-Mądry R. Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
- [8] Ciemiński A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. *Curr. Gynecol. Oncol* 2013; 11 (3):217-228.
- [9] Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P, i wsp. Pierwotny surowiczy rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie. *Gin. Onkol* 2007, 5 (1):15-21.
- [10] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58> (czerwiec 2021).
- [11] NZOZ Centrum Diagnostyki, Zakład Patomorfologii w Krośnie. <http://www.e-histopatologia.pl/nowodwory/rak-jajnika> (czerwiec 2021).
- [12] Jaszczyńska-Nowinka K. Rozprawa Doktorska – Ocena stężeń SDF1 i ekspresji jego receptora CXCR4 u chorych na raka jajnika. 2011.
- [13] Tavassoli FA, Devilee P. (Ed.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs IARC Press: Lyon 2003.
- [14] Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postepy Hig Med Dośw*, 2015; 69: 1275-1290.
- [15] Lubiński J (red.). Genetyka molekularna nowotworów. Szczecin 2018.
- [16] Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Szambora P. Leczenie antyangiogenne chorych na raka jajnika. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, supl. A: 39–43.
- [17] Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika - nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. *Ginekol Pol.* 2012, 83. 454-457.
- [18] Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- [19] Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Wersja 2015.1. Listopad 2015.
- [20] Basta A, Bidziński M, Kluz A i wsp. 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.
- [21] Konstantinopoulos PA, Norquist B; Lacchetti C, i wsp. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:1222-1245.
- [22] Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. 'Primary peritoneal' high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;120(3):470-473.

- [23] Blecharz P, Karolewicz K, Urbański K. Rodzinny rak jajnika. Rola dysfunkcji genu *BRCA1* w odpowiedzi na leczenie chemiczne. *Ginekol Pol.* 2011; 82: 214-220.
- [24] Lockwood CJ. Dochodzenie do sedna sprawy, czyli związek między *BRCA1* i *BRCA2* a ryzykiem rozwoju raka jajnika i rokowaniem chorych. *Ginekologia po Dyplomie 2012*; lipiec, 20-21.
- [25] Wytyczne postępowania klinicznego dla lekarzy położników i ginekologów. Uwarunkowany genetycznie rak piersi i jajnika. *Ginekologia po Dyplomie*, lipiec 2010, 73-79.
- [26] Globocan 2020; Ovary <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>.
- [27] Kornafel J, Mądry R, red. Nowotwory kobiecego układu płciowego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.
- [28] Deng K, Yang C, Tan Q i wsp. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecol Oncol.* 2018;150(3):460-465.
- [29] Kluzek K, Białkowska A, Koczorowska A. Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w terapii nowotworów z mutacjami *BRCA1/2*. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2012; 66: 372-384.
- [30] Rogulski L, Olejak A. Zastosowanie biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka jajnika. *Przegląd Menopauzalny* 2008; 6: 301-307.
- [31] Gadomska H. Rak jajnika – Diagnostyka. *Borgis – Nowa Medycyna* 2000; 8. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1435,rak-jajnika-diagnostyka.html> (czerwiec 2021).
- [32] *Onkologia kliniczna*. Red. Krzakowski M. Tom II. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. Wydawnictwo Borgis. 2006.
- [33] Białas P, Jankowska A. Biochemiczne markery nowotworowe raka piersi i jajnika. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2015; 2(43): 115-121.
- [34] Zalewski K, Misiek M, Gózdź S i Bidziński M. Nowy system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej – stan na 2014 rok. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2015; 11(3): 129-134.
- [35] Program „Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika” na lata 2018-2021. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/modul-i-wczesne-wykrywanie-nowotworow-zlosliwych-w-rodzinach-wysokiego-dziedzicznie-uwarunkowanego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-na-lata-2018-2021> (czerwiec 2021)
- [36] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L, Szczyluk C. Postępowanie chirurgiczne w profilaktyce raka jajnika u nosicielek mutacji genów *BRCA1/BRCA2*. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 51-56.
- [37] SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (czerwiec 2021).
- [38] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK i wsp. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259.
- [39] Usach I, Blansit K, Chen LM i wsp. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *Am J Obstet Gynecol*, 2014 Aug 18.
- [40] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C i wsp. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2012;307(4):382-390.
- [41] Zhong Q, Peng HL, Zhao X i wsp. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2015; 21(1):211-220.
- [42] Majdak EJ, Debniak J, Milczek T i wsp. Prognostic Impact of *BRCA1* Pathogenic and *BRCA1/BRCA2* Unclassified Variant Mutations in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1004-1012.
- [43] Szatkowski W, Muzykiewicz K, Jasiówka M i wsp. Comparison of effectiveness of treatment of patients with sporadic and germline *BRCA1*-related ovarian cancer. *Ginekol Pol.* 2016;87(6):422-425. [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.2016.0019/37530](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2016.0019/37530) (czerwiec 2021).

- [44] Kieszkowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. *OncoReview* 2013; 3(2): 119-128.
- [45] Kozaka J. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2014; 2: 66-72.
- [46] Subocz M, Popławska B, Bielawska A, Bielawski K. Pochodne platyny w chemioterapii chorób nowotworowych. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2011; 65, 4: 70–76.
- [47] Kruczała MA, Grela-Wojewoda A, Cedrych I. Inhibitory PARP w terapii raka jajnika. *Ginekologia Polska* 2016; 2: 131-134.
- [48] Mayor S. Use of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer World* 2017; 79: 33–39. W: *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/175457,zastosowanie-inhibitorow-parp-w-leczeniu-chorych-na-raka-jajnika> (czerwiec 2021).
- [49] Le T, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;98(1):39-44.
- [50] Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E i wsp. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):236-243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596061/> (czerwiec 2021).
- [51] Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer.* 2017;140(11):2451-2460.
- [52] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-1259.
- [53] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9-32.
- [54] Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a *BRCA1/2* Mutation. *Mol Diagn Ther* 2015: 19:351–364.
- [55] Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, i wsp. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:3468-3493.
- [56] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> Zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika; Zgony na nowotwór złośliwy jajnika (czerwiec 2021)
- [57] Menkiszak J, Gronwald J, Górski B i wsp. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer.* 2003;106(6):942-5.
- [58] Blecharz P, Szatkowski W, Bodek M, Łuczyńska E. Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na *BRCA1*/zależnego raka jajnika. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 353-356.
- [59] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [60] Norquist BM, Harrell MI, Brady MF i wsp. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-90.
- [61] Norquist BM, Brady MF, Harrell MI i wsp. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2018;24:777-783.
- [62] Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-615.
- [63] Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget* 2017;8:97657-97670.
- [64] Walsh T, Casadei S, Lee MK i wsp. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108:18032-18037.
- [65] Alsop K, Fereday S, Meldrum C i wsp. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-63.
- [66] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C i wsp. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307:382-90.
- [67] Cancer Research UK. Saving lives, averting costs. An analysis of the financial implications of achieving earlier diagnosis of colorectal, lung and ovarian cancer. Volume 2019, 2014.

- [68] Pennington KP, Walsh T, Harrell MI i wsp. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014;20:764-75.
- [69] <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna>
- [70] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I i wsp. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2391-2402.
- [71] Fred Hutchinson Cancer Research Centre. Study reveals why certain ovarian cancers develop resistance to platinum-based chemotherapy. Available at: [https://www.fredhutch.org/en/news/releases/2008/02/ovarian\\_cancer.html](https://www.fredhutch.org/en/news/releases/2008/02/ovarian_cancer.html) (Accessed 03 September 2019). 2008.
- [72] van Zyl B, Tang D, Bowden N. Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment. *Endocrine-Related Cancer* 2018;25:R303.
- [73] Miller RE, Leary A, Scott CL i wsp. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2020; 31: 1606-1622. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942164-7>
- [74] ESMO <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783599/>
- [75] Chan N, Pires IM, Bencokova Z i wsp. Contextual synthetic lethality of cancer cell kill based on the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2010;70:8045-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978949/> (lipiec 2021).
- [76] Vergote IB, Moore KN, Hettle R, i wsp. Population adjusted indirect comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 studies of olaparib with or without bevacizumab, bev alone and placebo in the maintenance treatment of women with newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer with BRCA mutation. *Gynecologic oncology*. 2020; 159:19-20.
- [77] [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.6002](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002)
- [78] Velia trial <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1909707>
- [79] Zhou M, Yu P, Qu X i wsp. Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(12): e81858. doi:10.1371/journal.pone.0081858.
- [80] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11>
- [81] Kose F, Alemdaroglu S, Mertsoylu H i wsp. Half-dose bevacizumab experience in relapsed ovarian cancer patients in Turkey due to formal regulations: similar effectiveness with lower rate of hypertension. *J BUON*. 2020;25(4):1928-1934.
- [82] Pfisterer J, Joly F, Kristensen G i wsp. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890).
- [83] Ratajska M, Krygier M, Stukan M i wsp. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing. *J Appl Genetics* (2015) 56:193–198.
- [84] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L i wsp. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1-linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* (2016) 14:1.
- [85] Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J i wsp. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS ONE* 13(7): e0201086.
- [86] Ratajska M, Koczkowska M, Żuk M i wsp. Detection of BRCA1/2 mutations in circulating tumor DNA from patients with ovarian cancer. *Oncotarget*, 2017, 8 (60): 101325-101332.
- [87] Brożek I, Ochman K, Debniak J i wsp. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol On col*. 2008; 108(2): 433-437.
- [88] Nojszewska E. [red]. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016.
- [89] Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H, i wsp. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2020 Oct 5. doi: 10.1002/onco.13551.



- [90] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331–335.
- [91] Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A i wsp. Badania kontrolna po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64(5): 415–435.
- [92] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. (listopad 2021).
- [93] Colombo N, Sessa C, du Bois A, i wsp. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019; 30: 672–705.
- [94] NCCN Guideline for Patients. Ovarian Cancer 2021. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf>, Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 3.2021 (September 2021)
- [95] Santaballa A, Barretina P, Casado A i wsp. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin. Transl. Oncol* 2016; 18(12): 1206–1212. Aktualizacja: Redondo A, Guerra E, manso L i wsp. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology* (2021) 23:961–968. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12094-020-02545-x.pdf> (czerwiec 2021)
- [96] Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D i wsp. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. 2017.
- [97] NICE clinical guideline 2020. Managing advanced (stage II–IV) ovarian cancer., aktualizacja 2021 <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> (listopad 2021).
- [98] NICE TA693 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/chapter/1-Recommendations> (listopad 2021).
- [99] SIGN 135. Management of epithelial ovarian cancer - A national clinical guideline. November 2013. Revised 2018.
- [100] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2020. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2020. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf). Accessed May 11, 2020.
- [101] NCI, National Cancer Institute, [https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/\\_677](https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/_677) (listopad 2021).
- [102] ASCO, American Society of Clinical Oncology, <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2016.68.6907> (czerwiec 2021).
- [103] CCO, Cancer Care Ontario. Francis J, Coakley N, Elit E, i wsp. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. 2017, version 4.
- [104] Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(11):1137–54.
- [105] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C i wsp. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(6): vi24–vi32. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31561-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31561-3/fulltext) (czerwiec 2021).
- [106] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C i wsp. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - aktualizacja 2020: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Epithelial-Ovarian-Carcinoma/eUpdate-Treatment-Recommendations> (czerwiec 2021).
- [107] AHS, Alberta Health Services. EPITHELIAL OVARIAN, FALLOPIAN TUBE, AND PRIMARY PERITONEAL CANCER 2013.
- [108] Komisja Europejska – Rejestr Produktów Leczniczych; <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm> (czerwiec 2021).
- [109] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (listopad 2021).

- [110] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE i wsp. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21456> (czerwiec 2021).
- [111] Moore K, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- [112] Pujade-Lauraine E, Ladermann JA, Selle F i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274–1284.
- [113] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, i wsp. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *Engl J Med* 2019;381:2416-28.
- [114] 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (czerwiec 2021).
- [115] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (listopad 2021).
- [116] Globocan Poland 2018/2020 <https://gco.iarc.fr/>.
- [117] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (listopad 2021).
- [118] Lebwahl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J.* 2009; 15(5): 386-394.
- [119] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [120] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) (czerwiec 2021).
- [121] AOTMiT [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/278/AWA/278\\_AWA\\_OT\\_4331.45.2020\\_Zejula\\_14.01.2021\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/278/AWA/278_AWA_OT_4331.45.2020_Zejula_14.01.2021_BIP.pdf) (czerwiec 2021)
- [122] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7100-278-2020-zlc>, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7380-71-2021-zlc> (wrzesień 2021)
- [123] Opinia nr 54/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 r. Rady Przejrzystości AOTMiT w sprawie w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną olaparibum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/059/ORP/U\\_15\\_101\\_06042021\\_o\\_54\\_olaparyb\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/059/ORP/U_15_101_06042021_o_54_olaparyb_off_label.pdf) (czerwiec 2021)
- [124] Stanowisko nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r. Rady Przejrzystości AOTMiT w sprawie w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) kod EAN: 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, 57, C48)“.
- [125] Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)“.

- [126] Stanowisko nr 112/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010486) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/088/SRP/U\\_30\\_343\\_121112\\_stanowisko\\_112\\_Avastin\(bewacyzumab\)\\_100mg\\_rak\\_jajnika.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/088/SRP/U_30_343_121112_stanowisko_112_Avastin(bewacyzumab)_100mg_rak_jajnika.pdf) (czerwiec 2021).
- [127] Stanowisko nr 113/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Avastin (bewacyzumab) (EAN 5909990010493) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/088/SRP/U\\_30\\_344\\_121112\\_stanowisko\\_113\\_Avastin\(bewacyzumab\)\\_400mg\\_rak\\_jajnika.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/088/SRP/U_30_344_121112_stanowisko_113_Avastin(bewacyzumab)_400mg_rak_jajnika.pdf) (czerwiec 2021).
- [128] Rekomendacja nr 102/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml, kod EAN 5909990010486; w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/088/REK/RP\\_102\\_2012\\_Avastin\\_Z.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/088/REK/RP_102_2012_Avastin_Z.pdf) (czerwiec 2021).
- [129] Rekomendacja nr 103/2012 z 12 listopada 2012 Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją Avastin (bewacyzumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, kod EAN 5909990010493 w ramach programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/088/REK/RP\\_103\\_2012\\_Avastin\\_Z.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/088/REK/RP_103_2012_Avastin_Z.pdf) (czerwiec 2021).
- [130] Stanowisko nr 9/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) EAN 5909990010486 we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/339/SRP/U\\_2\\_32\\_140113\\_stanowisko\\_9\\_Avastin\\_5909990010486\\_bazowe.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/339/SRP/U_2_32_140113_stanowisko_9_Avastin_5909990010486_bazowe.pdf) (czerwiec 2021).
- [131] Stanowisko nr 10/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Rady Przejrzystości w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab) EAN 5909990010493 we wskazaniu „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/339/SRP/U\\_2\\_33\\_140113\\_stanowisko\\_10\\_Avastin\\_5909990010493.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/339/SRP/U_2_33_140113_stanowisko_10_Avastin_5909990010493.pdf) (czerwiec 2021).
- [132] Rekomendacja nr 6/2014 z dnia 13 stycznia 2012 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu doinfuzji, 100 mg, 1 fiol, a 16 ml; Avastin, bewacyzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol, a 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/339/REK/RP\\_6\\_2014\\_Avastin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/339/REK/RP_6_2014_Avastin.pdf) (czerwiec 2021).
- [133] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, marzec 2018, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf> (czerwiec 2021).
- [134] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, lipiec 2020; <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/olaparib-tablet-100-mg-tablet-150-mg-lynparza> (czerwiec 2021).
- [135] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Listopad 2020 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-11/positive-recommendations-11-2020.pdf> (czerwiec 2021).
- [136] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, lipiec 2020 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf> (czerwiec 2021).
- [137] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee listopad 2013 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11> (czerwiec 2021)
- [138] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, grudzień 2019; Lynparza for Newly Diagnosed Ovarian Cancer – Details.
- [139] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, czerwiec 2015 bewacyzumab [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_bevacizumab\\_avastin\\_oc-fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bevacizumab_avastin_oc-fn_rec.pdf) (czerwiec 2021)

- [140] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, sierpień 2019; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598> (czerwiec 2021).
- [141] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Olaparib with bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/chapter/1-Recommendations> (czerwiec 2021).
- [142] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284/chapter/1-Guidance> (czerwiec 2021)
- [143] SMC, Scottish Medicines Consortium, grudzień 2019; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full-smc2209/> (czerwiec 2021).
- [144] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lynparza-full-smc2368/> (grudzień 2021).
- [145] SMC Scottish Medicines Consortium, [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1324/bevacizumab\\_avastin\\_2nd\\_resub\\_final\\_oct\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1324/bevacizumab_avastin_2nd_resub_final_oct_2015_for_website.pdf) (czerwiec 2021)
- [146] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/olaparib-lynparza1/> (czerwiec 2021).
- [147] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/olaparib-lynparza5/> (czerwiec 2021)
- [148] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/bevacizumab-avastin5/> (czerwiec 2021)
- [149] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/one-wales-bevacizumab-avastin-for-ovarian-cancer/> (czerwiec 2021)
- [150] AWMSG <http://www.ncpe.ie/?s=bevacizumab&x=0&y=0> (czerwiec 2021)
- [151] HAS, Haute Autorité de Santé [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027\\_LYNPARZA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19027.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf) (czerwiec 2021).
- [152] HAS, Haute Autorité de Santé [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161442/fr/zirabev-bevacizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161442/fr/zirabev-bevacizumab) (czerwiec 2021)
- [153] HAS, Haute Autorité de Santé [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3167720/fr/mvasi-bevacizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167720/fr/mvasi-bevacizumab) (czerwiec 2021)
- [154] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17075\\_LYNPARZA\\_comp\\_PIS\\_INS\\_Avis3\\_CT17075.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17075_LYNPARZA_comp_PIS_INS_Avis3_CT17075.pdf) (czerwiec 2021).
- [155] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion 11 December 2019. Olaparib LYNPARZA film-coated tablets.
- [156] HAS, Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, OPINION [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15037\\_AVASTIN\\_ovaire\\_PIC\\_REEV\\_AvisPostAud\\_CT15037.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15037_AVASTIN_ovaire_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15037.pdf) (czerwiec 2021)
- [157] NCPE Ireland, National Centre for Pharmacoeconomics, <http://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-1l-maintenance-of-brca-mutated-advanced-ovca/> (czerwiec 2021).
- [158] NCPE Ireland, National Centre for Pharmacoeconomics, <http://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-for-platinum-sensitive-relapsed-ovarian-cancer/> (czerwiec 2021).
- [159] NCPE Ireland, National Centre for Pharmacoeconomics [www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-in-combination-with-bevacizumab-1l-maintenance-hrd-positive-ovarian-cancer-hta-id-21011/](http://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-in-combination-with-bevacizumab-1l-maintenance-hrd-positive-ovarian-cancer-hta-id-21011/) (czerwiec 2021).
- [160] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/sv/> (czerwiec 2021).
- [161] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 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)”.
- [162] AOTMiT. 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)”.
- [163] <https://meetinglibrary.asco.org/record/195561/abstract>

- [164] Perren T, Swart AM, Pfisterer J i wsp. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2011; 365:2484-2496.
- [165] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-339-2013/339-2013-zlc-1>
- [166] <http://onkologia.org.pl/nowotwory-wprowadzenie/>
- [167] [https://www.onkonet.pl/dp\\_slovníkto.php#literar](https://www.onkonet.pl/dp_slovníkto.php#literar)
- [168] GUS [https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5501/14/12/1/polska\\_w\\_liczbach\\_2019.pdf](https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5501/14/12/1/polska_w_liczbach_2019.pdf)
- [169] <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/myriad-mychoice-cdx-p190014>
- [170] <https://myriad.com/products-services/precision-medicine/mychoice-cdx/>
- [171] <https://ecancer.org/en/news/13667-fda-approves-rucaparib-for-maintenance-treatment-of-recurrent-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal-cancer>
- [172] [http://www.amoydiagnostics.com/productDetail\\_46.html](http://www.amoydiagnostics.com/productDetail_46.html)
- [173] [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.6002](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002)
- [174] Burger R, Brady MF, Bookman MA i wsp. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 201;365(26):2473-83.
- [175] Karam A, Ledermann JA, Kim JW i wsp. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol* 2017;28:711-717.
- [176] Floquet A, Vergote I, Colombo N i wsp. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecologic Oncology* 2015, 136: 37-42.
- [177] ChPL Carboplatin-Ebewe [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-02-20\\_carboplatin-ebewe\\_chpl.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-20_carboplatin-ebewe_chpl.pdf) (czerwiec 2021)
- [178] ChPL Paclitaxelum Accord [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-12-10\\_Paclitaxelum\\_Accord\\_SPC\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf) (czerwiec 2021).
- [179] Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).
- [180] Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- [181] Banerjee S, Gonzalez-Martin A, Harter P, i wsp. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open* 2020;5:e001110. doi:10.1136/esmoopen-2020-001110.

## 8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 2. Klasyfikacja raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [10].	23
Tabela 3. Klasyfikacja histologiczna nowotworów złośliwych jajnika według WHO [11], [12], [13].	25
Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka jajnika [12].	26
Tabela 5. Podział raków jajnika według Shih i Kurman [5], [14], [17].	26
Tabela 6. Podział histologiczny nowotworów jajowodu według WHO [8].	27
Tabela 7. Sposób obliczania wskaźnika RMI (ang. <i>risk of malignancy index</i> ) [18], [19], [20].	35
Tabela 8. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka jajnika, jajowodu, otrzewnej opracowana przez FIGO w 2014 roku [18], [34].	36
Tabela 9. Odsetek pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z niedoborem HRD, na podstawie badań klinicznych [113], [70].	45
Tabela 10. Zachorowania i zgony z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C56) w Polsce, w latach 2000-2018, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów; łączna liczba oraz współczynniki surowe i standaryzowane [56].	47
Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56 (nowotworu złośliwego jajnika) według danych NFZ w latach 2017-2019 [121].	49
Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C57 i C48 według danych NFZ w latach 2017-2019 [121].	50
Tabela 13. Częstość występowania mutacji <i>BRCA1/2</i> wśród pacjentek z rakiem jajnika w Polsce oraz zastosowane terapie. ....	50
Tabela 14. Opcje chemioterapii pierwszej linii raka jajnika w zależności od stopnia zaawansowania [18].	54
Tabela 15. Kategorie chorych w zależności od wrażliwości na terapię pochodnymi platyny w pierwszej linii leczenia oraz efekt kliniczny zastosowanej terapii [18], [27].	56
Tabela 16. Rodzaj odpowiedzi na platynę a chemioterapia drugiej linii [18].	57
Tabela 17. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej diagnostyki niedoborów HRD (stan na wrzesień 2021).	58
Tabela 18. Podsumowanie krytycznego przeglądu dowodów dotyczących testów wykrywających niedobory rekombinacji homologicznej (HRD).	59
Tabela 19. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [90].	61
Tabela 20. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [91].	62
Tabela 21. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i pierwotnego raka otrzewnej (C48), z podziałem na kategorię dostępności [92].	63
Tabela 22. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących pierwszej linii leczenia raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stan na listopad 2021).	66
Tabela 23. Pięcioletnie przeżycie całkowite pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy oraz typu histologicznego [110].	75
Tabela 24. Zestawienie problemów wpływających negatywnie na jakość życia u pacjentek z rakiem jajnika [44], [45].	78
Tabela 25. Koszty bezpośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [88].	80
Tabela 26. Koszty pośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [88].	80
Tabela 27. Wybrane wyniki badań klinicznych PAOLA-1 jak i badaniu PRIMA.	99
Tabela 28. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokiej złośliwości (tj. niskim stopniu zróżnicowania), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (listopad 2021).	108

Tabela 29. Ocena interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika wysokiej złośliwości (tj. o niskim stopniu zróżnicowania), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grudzień 2021).

..... 111

Tabela 30. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab)..... 128

Tabela 31. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177] oraz produktu leczniczego Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]..... 143

## Spis rysunków

Rysunek 1. Poszczególne stopnie zaawansowania raka jajnika, zaadaptowane na podstawie referencji [67]..... 37

Rysunek 2. Zaburzenia genetyczne i epigenetyczne, w przypadku których eksperymentalnie wykazano związek lub możliwy związek z mechanizmem rekombinacji homologicznej – rekombinacja homologiczna, HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej [104]..... 46

Rysunek 3. Odsetek zachorowań (A) i zgonów (B) na poszczególne nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2018 roku, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [56]..... 47

Rysunek 4. Uproszczony schemat przedstawiający leczenie pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (w stopniu III-IV wg FIGO) – opracowanie własne, na podstawie referencji [18], [92]. *BRCAm* – pacjentki z mutacją *BRCA1* i/lub *BRCA2*; CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie. .... 55

Rysunek 5. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniach oceniających skuteczność kliniczną inhibitorów PARP [*Opracowanie własne na podstawie PAOLA-1, SOLO-1, PRIMA*]. .... 83

Rysunek 6. Porównanie skuteczności klinicznej dwóch dawek bewacyzumabu: 7,5 mg/kg vs 15 mg/kg w zakresie (A) przeżycia wolnego od progresji choroby i (B) przeżycia całkowitego [79]..... 97

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej – produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab).

**Tabela 30. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab).**

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; ATC: L01XX46	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne; ATC: L01XC07
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Lynparza® 100 mg tabletki powlekane (100 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletką w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. Lynparza® 150 mg tabletki powlekane (150 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletką w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.	Avastin® 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego, bezbarwnego do jasnobrazowego płynu.
<b>Mechanizm działania</b>	<u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u> Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i> , PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i> , stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami. Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair, BER</i> ). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-	<u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u> Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza. Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair, HRR</i>) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak <i>BRCA1</i> lub <i>2</i>, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining, NHEJ</i>), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu <i>BRCA1/2</i>, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Diagnostyka mutacji <i>BRCA1/2</i></u></p> <p>W różnych badaniach klinicznych z udziałem olaparybu diagnostyka mutacji w obrębie genów <i>BRCA1/2</i>, wykonywana była lokalnie lub centralnie. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach <i>BRCA1/2</i> klasyfikowano jako mutacje upośledzające funkcję białka/ prawdopodobnie upośledzające funkcję białka lub mutacje patogenne/ prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.</p>	
<p><b>Wskazania do stosowania</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Rak jajnika</b></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV według klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.</li> <li>· leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</li> <li>• Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.</li> <li>• Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni.</li> </ul>

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p> <p><b>Produkt Lynparza® w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV według klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination deficiency, HRD</i>), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu.</b></li> </ul> <p><u>Rak piersi</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiaanej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.</p> <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p><u>Gruczolakorak trzustki</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego</u></p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</li> <li>• Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</li> <li>• Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podania</b>	<p>Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p>	<p>Podawanie produktu Avastin® musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>Produkt Lynparza® jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza® w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.</p> <p><b>Gdy produkt Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie.</b></p> <p><u>Czas trwania leczenia</u>  <i>Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:</i>            Pacjenci mogą stosować leczenie produktem Lynparza do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwego do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z dowodami na występowanie choroby po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia produktem Lynparza mogą kontynuować je powyżej 2 lat. Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu, w której podano zalecany całkowity czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy, z uwzględnieniem okresów stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią i jako leczenia podtrzymującego.</p> <p><u>Sposób podawania</u>            Produkt Lynparza® jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza® tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza® można przyjmować niezależnie od posiłków.</p> <p><u>Pominięcie dawki leku</u>            Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza®, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</u></p>	<p><u>Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej</u>  <i>Leczenie pierwszego rzutu:</i> Avastin jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitaksem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej.</p> <p>Zalecana dawką produktu Avastin wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.</p> <p><i>Leczenie nawrotu choroby wrażliwej na związki platyny:</i> Avastin jest stosowany w skojarzeniu albo z karboplatiną i gemcytabiną przez 6 do 10 cykli, albo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem przez 6 do 8 cykli, a następnie w monoterapii aż do stwierdzenia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Avastin to 15 mg/kg masy ciała raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym.</p> <p><u>Sposób podawania</u>            Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut.            Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.            Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie.</p> <p><u>Szczegółne grupy pacjentów</u>  <i>Osoby w podeszłym wieku</i>            Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów ≥ 65 lat.  <i>Osoby z zaburzeniem czynności nerek</i>            Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności nerek.  <i>Osoby z zaburzeniem czynności wątroby</i>            Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności wątroby.  <i>Dzieci i młodzież</i>            Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.</p>

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150 mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100mg (jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 150mg (jedna tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg).</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza® to 200mg (dwie tabletki po 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400mg). Produkt leczniczy Lynparza® może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza® może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p>	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>Produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Alub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p><i>Pacjenci rasy niekawkaskiej</i></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza® u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p>	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała. Ciąża.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>U pacjentek leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza®, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.</p> <p><u>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</u></p> <p>Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii w</p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.</p> <p><u>Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki</u></p> <p>Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych.</p> <p>Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.</p> <p><u>Przetoki inne niż żołądkowo- jelitowe</u></p> <p>Pacjenci leczeni produktem Avastin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok.</p> <p>Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Avastin, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakakolwiek przetoka 4. stopnia [w/g klasyfikacji <i>US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse</i></p>

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła &lt;1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od &lt;6 miesięcy do &gt;2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne leki uszkodzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicielek mutacji germinalne genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (gBRCA1/2). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza®, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza® i wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Zapalenie płuc</u></p> <p>Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u &lt;1,0% pacjentek leczonych produktem Lynparza® w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza® należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u kobiet</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.</p> <p><u>Antykoncepcja u mężczyzn</u></p>	<p><i>Events Toxicity</i> (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. Dostępne są liczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania produktu Avastin u pacjentów z innymi rodzajami przetok. W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Avastin.</p> <p><u>Komplikacje w gojeniu ran</u></p> <p>Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapii powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.</p> <p>U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Nadciśnienie</u></p> <p>Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczęcia terapii.</p> <p>Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.</p> <p>W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinie się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin.</p> <p><u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES)</u></p> <p>Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmiany</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza.</p> <p><u>Ciąża i karmienie piersią</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza.</p> <p>Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt Lynparza ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Lynparza może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p><u>Interakcje</u></p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza® wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz</p>	<p>stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przebyli wcześniej PRES.</p> <p><u>Białkomoczu</u></p> <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki produktu Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomoczu stopnia 4. (zespół nerczycowy) (NCI-CTCAE v.3).</p> <p><u>Zakrzepica zatorowa tętnic</u></p> <p>W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. <i>Cerebrovascular Accidents - CVAs</i>), przemijające napady niedokrwienne i zawał mięśnia sercowego, była zwiększona u pacjentów leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów. Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.</p> <p><u>Zakrzepica zatorowa żył</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Avastin może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej. Pacjentki leczone produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną z powodu przerzwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył.</p> <p>U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCI-CTCAE v.3), należy przerwać stosowanie produktu Avastin. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować.</p> <p><u>Krwotoki</u></p>

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.</p>	<p>U pacjentów przyjmujących produkt Avastin występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (NCI-CTCAE v.3).</p> <p>Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych produktu Avastin w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych. Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Avastin powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.</p> <p>Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej, pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i produktu Avastin (NCI-CTCAE v.3).</p> <p><u>Krwotok płucny/krwioplucie</u></p> <p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących produkt Avastin istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwioplucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopluciem (&gt;2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Avastin.</p> <p><u>Tętniak i rozwarstwienie tętnicy</u></p> <p>Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Avastin należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.</p> <p><u>Zastoinowa niewydolność serca (ang. <i>Congestive Heart Failure</i> - CHF)</u></p> <p>W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Avastin pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.</p>



	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
		<p><u>Neutropenia i infekcje</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i topotekan stosowanego u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.</p> <p><u>Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu</u></p> <p>Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu. Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.</p> <p><u>Martwica kości szczęki lub żuchwy</u></p> <p>Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów w postaci dożylniej.</p> <p>Inwazyjne procedury dentystryczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylniej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.</p> <p><u>Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej</u></p> <p>Avastin nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklistego gałki ocznej.</p> <p><u>Zaburzenia oka</u></p> <p>Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki,</p>

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
		<p>wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.</p> <p><u>Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka</u>  Terapia anti-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.</p> <p><u>Niewydolność jajników/płodność</u>  Avastin może upośledzać płodność kobiety. Dlatego też przed zastosowaniem produktu Avastin u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u>  Kobiety w wieku rozrodczym muszą w trakcie terapii stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (także w okresie do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku).</p> <p><u>Ciąża</u>  Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Avastin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną, wliczając w to zniekształcenia. Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez łożysko i zakłada się, że produkt Avastin hamuje angiogenezę u płodu, dlatego jest prawdopodobne, że podawanie produktu Avastin podczas ciąży może spowodować poważne uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu. Stosowanie produktu Avastin jest przeciwwskazane w ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u>  Nie wiadomo czy bewacyzumab przenika do mleka kobiet karmiących. Ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, bewacyzumab może zaburzyć wzrost i rozwój dziecka. Dlatego też nie wolno karmić piersią w trakcie terapii bewacyzumabem i w okresie przynajmniej sześciu miesięcy od otrzymania ostatniej dawki produktu Avastin.</p> <p><u>Płodność</u>  W badaniach oceniających toksyczność dawki powtarzanej na modelach zwierzęcych wykazano, że bewacyzumab może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet. W ramach badania III fazy dotyczącego leczenia uzupełniającego chorych na raka jelita</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
		<p>grubego przeprowadzono dodatkowe badanie obejmujące kobiety przed menopauzą. Wykazano w nim częstsze występowanie nowych przypadków niewydolności jajników w grupie kobiet leczonych bewacyzumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u większości pacjentek. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Avastin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, u chorych przyjmujących lek Avastin zgłaszano przypadki senności i omdlenia. Pacjentom, u których występują objawy wpływające na widzenie, koncentrację lub zdolność do reakcji, nie zaleca się prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.</p>
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>	<p><u>Interakcje farmakodynamiczne</u></p> <p>Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza® do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.</p> <p>Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza® oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p><u>Interakcje farmakokinetyczne</u></p> <p><i>Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb</i></p> <p>Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itraconazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C<sub>max</sub> olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza® leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itraconazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza® silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać</p>	<p><u>Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę bewacyzumabu</u></p> <p>Na podstawie analiz farmakokinetyki w badanej populacji nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu podawanej jednocześnie chemioterapii na farmakokinetykę bewacyzumabu. Nie występowała ani istotna statystycznie, ani znacząca klinicznie różnica w klirensie bewacyzumabu przyjmowanego w monoterapii w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmowali produkt Avastin w skojarzeniu z interferonem alfa-2a, erlotynibem lub lekami stosowanymi w chemioterapii (IFL, 5-FU/LV, karboplatyna/paklitaksel, kapecytabina, doksorubicyna lub cisplatyna/gemcytabina).</p> <p><u>Wpływ bewacyzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych</u></p> <p>Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę jednocześnie podawanego interferonu alfa-2a, erlotynibu (i jego aktywnego metabolitu OSI-420) lub chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu (i jego aktywnego metabolitu SN38), kapecytabiny, oksaliplatyny (oznaczanych za pomocą pomiaru stężenia wolnej i całkowitej platyny) oraz cisplatyny. Nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat wpływu bewacyzumabu na właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny.</p> <p><u>Skojarzenie bewacyzumabu z jabłczanem sunitynibu</u></p> <p>W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przerzutowego raka nerkowokomórkowego, odnotowano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (ang. <i>microangiopathic haemolytic anaemia</i> – MAHA) u 7 z 19 pacjentów leczonych bewacyzumabem (10 mg/kg mc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z jabłczanem sunitynibu (50 mg na dobę).</p>

	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza® nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.</p> <p>W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C<sub>max</sub> olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza®, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza®.</p> <p>Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza® z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p><u>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze</u></p> <p>Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach <i>in vitro</i> i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach <i>in vivo</i>. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp (IC<sub>50</sub> = 76μM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może</p>	<p>MAHA jest chorobą hemolityczną, mogącą objawiać się fragmentacją erytrocytów, niedokrwistością i małopłytkowością. Ponadto, u niektórych pacjentów z MAHA może występować nadciśnienie tętnicze (z przełomem nadciśnieniowym włącznie), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi i objawy neurologiczne. Wszystkie wymienione objawy były odwracalne, po zaprzestaniu przyjmowania bewacyzumabu i jabłczanu sunitynibu.</p> <p><u>Skojarzenie ze schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany</u></p> <p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka piersi z przerzutami leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii (w tym również przypadków śmiertelnych).</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania radioterapii i produktu Avastin.</p> <p><u>Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem i schematami chemioterapii</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji powyższych leków. Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR nie powinny być stosowane w skojarzeniu ze schematami chemioterapii z bewacyzumabem w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Wyniki randomizowanych badań fazy III, PACCE i CAIRO-2, wskazują, że stosowanie u chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami przeciwciał monoklonalnych anty EGFR panitumumabu i cetuksymabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią związane jest ze skróceniem PFS i OS oraz ze wzrostem toksyczności w porównaniu do bewacyzumabu z chemioterapią.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]	Avastin® (bewacyzumab) [3]
	<p>powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.</p> <p><u>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem</u> Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszał ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.</p>	
<b>Działania niepożądane</b>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> Ze stosowaniem produktu Lynparza w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 według CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi (≥10%) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, wymioty, niedokrwistość, biegunka, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zaburzenia smaku, neutropenia, kaszel, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia, małopłytkowość i ból w nadbrzuszu.</p> <p>Działania niepożądane stopnia ≥3. występujące u &gt;2% pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%).</p> <p>Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (14,9%), wymioty (7,2%), nudności (6,5%), uczucie zmęczenia/astenia (6,2%) i neutropenia (6,2%).</p> <p>Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,2%), nudności (0,7%), małopłytkowość (0,6%) oraz wymioty (0,6%).</p>	<p><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> Sumaryczny profil bezpieczeństwa leku Avastin® jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.</p> <p>Do najcięższych działań niepożądanych należały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Perforacje żołądkowo-jelitowe.</li> <li>· Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedobrokomórkowym rakiem płuca.</li> <li>· Tętnicza zakrzepica zatorowa.</li> </ul> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin® należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.</p> <p>Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin® prawdopodobnie zależy od dawki leku.</p>

## 9.1. Charakterystyki Produktów Leczniczych

	<b>Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [2]</b>	<b>Avastin® (bewacyzumab) [3]</b>
	Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [2], jak również zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej.	
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania</b>	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.	Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Fiolki z lekiem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/14/959/002 EU/1/14/959/003 EU/1/14/959/004 EU/1/14/959/005	EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiołka EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiołka
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2014 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL: 4.2021.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005 Data przedłużenia pozwolenia: 14 stycznia 2015.

W tabeli poniżej zestawiono informacje z przykładowych Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla substancji stosowanych najczęściej w ramach chemioterapii pierwszej linii raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, tj. karboplatyny i paklitakselu.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

**Tabela 31. Charakterystyka produktu leczniczego Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177] oraz produktu leczniczego Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178].**

	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę; ATC: L01XA02	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany); ATC: L01CD01
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Koncentrat 10 mg/ml, do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Paklitaksel 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest roztworem przezroczystym, bezbarwnym lub o nieznacznie żółtym zabarwieniu, o pH w zakresie: 3 – 5,5 i osmolarności > 4000 mOsm/l.
<b>Mechanizm działania</b>	Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Lek wykazywał działanie porównywalne do działania cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu różnego rodzaju nowotworów, niezależnie od miejsca ich występowania. Z zastosowaniem technik elucji zasadowej i badań nad wiązaniem DNA wykazano podobieństwo mechanizmów działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA, co odpowiada działaniu „skrcającemu nić DNA”.	Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Ponadto, paklitaksel powoduje powstawanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku, gdy inne leki okazały się nieskuteczne. Drobnokomórkowy rak płuc.	<b>Rak jajnika:</b> w chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną lub karboplatyną pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (> 1 cm), po wcześniejszej laparotomii. W chemioterapii drugiego rzutu raka jajnika, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.  <b>Rak piersi:</b> w leczeniu uzupełniającym, paklitaksel jest wskazany w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych po leczeniu antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Należy rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego produktem leczniczym Paclitaxelum Accord jako alternatywę do przedłużonego podawania leczenia skojarzonego antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany do stosowania jako leczenie wstępne raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie antracyklinami, jak w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2) na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.

	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
		<p>Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest wskazany w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentek, u których standardowe leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u pacjentek, które nie kwalifikują się do tego rodzaju leczenia. Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:</p> <p>Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.</p> <p>Mięsak Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS: Paklitaksel wskazany jest w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem Kaposiego (MK) w przebiegu AIDS, u których uprzednie leczenie liposomalnymi postaciami antracyklin okazało się nieskuteczne. Ograniczone dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu.</p>
<b>Dawkowanie i sposób podania</b>	<p>Tylko do podawania dożylnego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dotychczas nieleczeni dorośli pacjenci z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatynę w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci krótkotrwałej infuzji dożylnej (podawanej przez 15 do 60 min). Poszczególne cykle terapii można powtarzać po czterotygodniowej przerwie i (lub) gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi co najmniej 2000 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm<sup>3</sup>.</p> <p><u>Zaburzenia czynności szpiku</u></p> <p>W celu dostosowania dawki zaleca się określanie największego spadku parametrów hematologicznych podczas leczenia karboplatyną. U pacjentów, u których wystąpi umiarkowana lub nasilona toksyczność hematologiczna należy rozważyć zredukowanie dawki o 25% lub przerwanie leczenia – zarówno w monoterapii, jak i w schematach leczenia skojarzonego. U pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniej stosowane leczenie powodujące mielosupresję szpiku i ( lub) radioterapia lub zły stan ogólny (2-4 w skali Zubroda-ECOG lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego) należy zmniejszyć dawkę początkową leku o 20-25% (do 300-320 mg/m<sup>2</sup> pc.).</p> <p>W początkowych kursach leczenia karboplatyną zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi w celu określenia najmniejszej liczby komórek krwi (nadir) i dostosowania dawki w kolejnych cyklach leczenia. Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego nie należy stosować igieł lub zestawów kroplówkowych zawierających elementy aluminiowe, które mogą mieć kontakt z karboplatyną. Glin reaguje z karboplatyną, powodując jej unieczynnienie i (lub)</p>	<p>Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego onkologa w ośrodkach wyspecjalizowanych w podawaniu środków cytotoksycznych (patrz punkt 6.6). Przed podaniem produktu leczniczego Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptorów H<sub>2</sub>.</p> <p>Paklitaksel należy podawać dożylnie przez umieszczony w zestawie filtr z membraną mikroporową o średnicy porów ≤ 0,22 μm.</p> <p>Chemioterapia pierwszego rzutu raka jajnika: chociaż obecnie prowadzone są badania nad innymi schematami dawkowania, zaleca się stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego, zaleca się stosowanie dwóch dawek paklitakselu: dawka 175 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, a następnie dawka 75 mg/m<sup>2</sup> pc. cisplatyny, podawane co 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> pc., podawany we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny, z następowym podaniem cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami chemioterapii. Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika: zalecana dawka paklitakselu to 175 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kursami leczenia.</p> <p>Dawkowania dla pozostałych wskazań przedstawiono w ChPL.</p>



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
	<p>wytrącanie osadu. Podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego należy stosować środki ostrożności zalecane dla substancji niebezpiecznych. Produkt leczniczy musi być przygotowany przez wykwalifikowany personel, zaopatrzony w rękawice ochronne, maskę i fartuch.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego. Częstość ciężkiej leukopenii, neutropenii lub małopłytkowości wynosiła około 25% podczas stosowania wyszczególnionych w ChPL dawek.</p> <p>Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania karboplatyny u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15 ml/min lub mniejszym, które pozwalałyby określić zalecane dawkowanie. Powyższe zalecenia dotyczą początkowego cyklu leczenia. Następne dawki należy dostosować do tolerancji leczenia przez pacjenta i do akceptowalnego poziomu mielosupresji. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niezbędne jest zmniejszenie dawki karboplatyny i odpowiednie dostosowanie jej do wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Zalecane dawkowanie u tych pacjentów jest uzależnione od wartości klirensu kreatyniny i powinno być obliczone wg wzoru Calverta, w którym uwzględniono wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR w ml/min) i docelową wartość pola pod krzywą zależności stężenia karboplatyny od czasu (AUC w mg/ml x min) zgodnie ze schematem przedstawionym szczegółowo w ChPL.</p> <p style="text-align: center;"><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie można przedstawić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania leku u dzieci i młodzieży, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania karboplatyny w tej grupie wiekowej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 65 lat konieczne jest dostosowanie dawki karboplatyny podczas początkowego oraz kolejnych kursów leczenia do ogólnego stanu zdrowia.</p> <p>Leczenie skojarzone Karboplatyna jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w dawkowaniu zależnym od wybranego schematu leczenia. Dawkowanie należy modyfikować w zależności od przyjętego schematu leczenia oraz wyników badań laboratoryjnych krwi.</p>	

	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
	Rozcieńczenie Produkt leczniczy można rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań do minimalnego stężenia 0,4 mg/ml (400 mikrogramów/ml).	
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na karboplatynę lub na inne leki zawierające platynę. Ciąża i okres karmienia piersią. Ciężkie zahamowanie czynności szpiku. Ciężka niewydolność nerek rozpoznana przed rozpoczęciem terapii. Zaburzenia słuchu. Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze	Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza na polioksyetylowany olej rycynowy. Paklitaksel jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią i nie należy go podawać pacjentom, u których wyjściowa liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $< 1500/\text{mm}^3$ ( $< 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK).  Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z MK, jeśli jednocześnie występują u nich poważne i niepoddające się leczeniu zakażenia.
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<b>Ostrzeżenia:</b> Niniejszy lek należy stosować wyłącznie pod kierunkiem specjalisty onkologa, w specjalistycznych oddziałach, w warunkach zapewniających odpowiednie monitorowanie i obserwację pacjenta. Należy regularnie wykonywać badanie morfologiczne krwi oraz badania czynności nerek i wątroby. W razie stwierdzenia zaburzeń czynności szpiku kostnego, nerek lub wątroby stosowanie produktu leczniczego należy przerwać.  <b>Toksyczne działanie na układ krwiotwórczy</b> Leukopenia, neutropenia i małopłytkowość zależą od zastosowanej dawki i są zaburzeniami ograniczającymi wielkość dawki. Należy często kontrolować obraz krwi obwodowej podczas leczenia karboplatyną, a w razie wystąpienia objawów jej toksyczności, aż do ustąpienia zmian. Nadir liczby krwinek występuje średnio (mediana) w 21. dniu stosowania karboplatyny w monoterapii i w 15. dniu u pacjentów otrzymujących karboplatynę w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zasadniczo nie należy powtarzać pojedynczych kursów leczenia karboplatyną do czasu powrotu liczby leukocytów, neutrofilów i płytek krwi do normy. Kursu leczenia nie należy powtarzać przed upływem 4 tygodni od poprzedniego kursu i (lub) do czasu, gdy liczba neutrofilów wynosi co najmniej $2000 \text{ komórek}/\text{mm}^3$ , a płytek krwi co najmniej $100\,000 \text{ komórek}/\text{mm}^3$ . Niedokrwistość występuje często i może być konsekwencją kumulowania się dawki karboplatyny, ale bardzo rzadko konieczne jest przetoczenie krwi. Mielosupresja jest większa u pacjentów, którzy byli poddawani wcześniejszemu leczeniu (zwłaszcza cisplatyną) i (lub) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dawki początkowe karboplatyny dla tych pacjentów należy odpowiednio zmniejszyć i monitorować skutki leczenia przez częste kontrolowanie morfologii krwi między kolejnymi kursami. W celu zminimalizowania skutków addytywnego działania	Paklitaksel powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii lekami przeciwnowotworowymi. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego. Przed podaniem leku pacjenci powinni otrzymać kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H2. W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną.  Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się dusznością i niedociśnieniem tętniczym wymagającym leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u $< 1\%$ pacjentów, którym podawano paklitaksel po właściwej premedykacji. Reakcje te są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać wlew paklitakselu, wdrożyć leczenie objawowe i nie podawać ponownie produktu leczniczego pacjentowi.  Zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku (głównie neutropenia) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę paklitakselu. Należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi. Leczenia nie należy powtarzać do czasu, aż liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągnie wartość $\geq 1500/\text{mm}^3$ ( $\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK), a liczba płytek krwi wartość $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ( $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ u pacjentów z MK). W badaniach klinicznych u pacjentów z MK większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).  Pacjenci z zaburzeniami wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko działania toksycznego, zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Brak jest dowodów na to, że toksyczność paklitakselu nasila się u pacjentów z

	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
	<p>należy uważnie planować dawkowanie i czas skojarzonego stosowania karboplatyny z innymi metodami leczenia hamującymi czynność szpiku kostnego.</p> <p style="text-align: center;"><b>Reakcje alergiczne</b></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających platynę, możliwe jest wystąpienie reakcji alergicznych (najczęściej podczas chemioterapii perfuzyjnej), wymagających przerwania podawania karboplatyny i zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Podczas stosowania wszystkich leków zawierających platynę opisywano reakcje krzyżowe, niekiedy zakończone zgonem. Podobnie jak w przypadku innych związków zawierających platynę, może również dochodzić do reakcji rzekomoanafilaktycznych.</p> <p style="text-align: center;"><b>Działanie nefrotoksyczne</b></p> <p>Podczas stosowania karboplatyny może dochodzić do zaburzenia czynności nerek. Chociaż nie zgromadzono dowodów klinicznych na sumowanie się nefrotoksyczności, nie zaleca się łączenia karboplatyny z aminoglikozydami lub innymi związkami o właściwościach uszkadzających nerki. W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wpływ karboplatyny na układ krwiotwórczy jest silniejszy i dłuższy. W tej grupie ryzyka leczenie karboplatyną wymaga szczególnej ostrożności.</p> <p style="text-align: center;"><b>Działanie neurotoksyczne</b></p> <p>Obwodowe działanie neurotoksyczne jest na ogół częste i lekkie, ogranicza się do parestezji i osłabienia odruchów ścięgniastych, ale jego częstość zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i (lub) pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną. Należy monitorować stan pacjenta i poddawać go regularnym badaniom neurologicznym. Podawanie karboplatyny w dawkach większych niż zalecane pacjentom z zaburzeniami czynności nerek powodowało zaburzenia widzenia, włącznie z utratą wzroku. Wydaje się, że zaburzenia te ustępują całkowicie lub w znacznym stopniu w ciągu kilku tygodni po przerwaniu stosowania zwiększonych dawek karboplatyny.</p> <p style="text-align: center;"><b>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</b></p> <p>Badania z zastosowaniem leczenia skojarzonego karboplatyną i cyklofosfamidem wykazały, że prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej małopłytkowości było większe u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących karboplatynę niż u pacjentów młodszych. Ze względu na często występujące osłabienie czynności nerek u osób w podeszłym wieku, stopień zaburzenia należy wziąć pod uwagę podczas ustalania dawki karboplatyny.</p>	<p>łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano paklitaksel w 3-godzinny wlew dożylny. Jeśli paklitaksel jest podawany w dłuższym wlewie dożylnym, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić nasilenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Brak jest wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest dostępnych danych dotyczących pacjentów z wyjściową ciężką cholestazą. Nie wolno stosować leczenia paklitaksellem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Ciężkie zaburzenia układu przewodzącego serca po podaniu paklitakselu w monoterapii opisywano rzadko. W razie wystąpienia znacznych zaburzeń układu przewodzącego serca podczas podawania paklitakselu, należy zastosować odpowiednie leczenie i prowadzić ciągle monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia. Podczas podawania paklitakselu obserwowano występowanie niedociśnienia, nadciśnienia tętniczego krwi oraz bradykardii. Zazwyczaj nie ma objawów i pacjenci nie wymagają leczenia. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych, w szczególności podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu we wlewie. Ciężkie zaburzenia czynności układu krążenia obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc niż u pacjentek z rakiem piersi i jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego z oceną skuteczności leku u pacjentów z MK w przebiegu AIDS. Należy monitorować czynność serca w początkowej fazie leczenia raka piersi z przerzutami paklitaksellem w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem. Jeśli pacjentki kwalifikuje się do stosowania paklitakselu w takim schemacie leczenia, przed rozpoczęciem terapii należy zebrać dokładny wywiad pod kątem oceny serca, przeprowadzić badanie fizykalne, wykonać elektrokardiogram, echokardiogram i (lub) wentrykulografię izotopową (MUGA). Podczas leczenia (np. co trzy miesiące) należy monitorować czynność serca. Przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca monitorowanie może pomóc zidentyfikować pacjentów z zaburzeniami czynności serca, a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić dawkę skumulowaną (mg/m<sup>2</sup>) podanej antracykliny. Jeśli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 kursy</p>

	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
	<p>Inne</p> <p>Podczas leczenia karboplatyną opisywano zaburzenia słuchu. Toksyczne działanie na słuch może być większe u dzieci. W grupie dzieci i młodzieży notowano przypadki utraty słuchu, rozwijającej się z opóźnieniem. Zaleca się długotrwałe monitorowanie parametrów audiometrycznych w tej grupie pacjentów. Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z osłabioną przez chemioterapię (również z zastosowaniem karboplatyny) czynnością układu odpornościowego może spowodować ciężkie lub prowadzące do zgonu zakażenia. U pacjentów leczonych karboplatyną należy unikać stosowania żywych szczepionek. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak uzyskana odpowiedź na nie może być osłabiona. Karboplatyna może powodować nudności i wymioty. Stwierdzono, że zastosowanie leków przeciwwymiotnych przed leczeniem karboplatyną zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych. Nie zbadano karboplatyny pod względem potencjalnych właściwości rakotwórczych, jednak w przypadku związków o podobnym mechanizmie działania i mutagenności donoszono o wykrywanych właściwościach rakotwórczych. Karboplatyna może mieć właściwości genotoksyczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia karboplatyną. Mężczyźni w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia karboplatyną. W wyniku leczenia karboplatyną prawdopodobne jest wystąpienie nieodwracalnej niepłodności, dlatego należy poinformować mężczyzn o możliwości przechowania nasienia. Po podaniu bardzo dużych dawek karboplatyny obserwowano przypadki wystąpienia objawów toksycznego oddziaływania na wątrobę i skojarzonego toksycznego oddziaływania na nerki.</p>	<p>leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz Charakterystyka produktu leczniczego leku Herceptin® lub doksorubicyny.</p> <p>Pomimo, że po podaniu paklitakselu neuropatia obwodowa występuje często, ciężkie objawy występują rzadko. W ciężkich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych kursach terapii paklitakselem o 20% (o 25% u pacjentów z MK). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem jajnika, stosowanie paklitakselu w 3-godzinny wlewie dożylnym w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów ciężkiego działania neurotoksycznego w porównaniu do stosowania paklitakselu i cyklofosfamidu w monoterapii po leczeniu cisplatyną. Należy zachować szczególną ostrożność, aby unikać dotętniczego podania paklitakselu, ponieważ w badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na zwierzętach po podaniu dotętnicznym stwierdzano ciężkie odczyny tkankowe.</p> <p>Paklitaksel, w skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc. Z uwagi na to, że produkt leczniczy Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera alkohol etylowy (391 mg/ml), należy uwzględnić możliwość wpływu alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy i inne skutki jego działania. Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera polioksylowany olej rycynowy, który może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości.</p> <p>Przypadki występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelit zgłaszano rzadko, w tym również u pacjentów, którzy nie byli jednocześnie poddani leczeniu antybiotykami. Taką reakcję należy rozważyć w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki występującej w trakcie leczenia lub bezpośrednio po leczeniu paklitakselem. U pacjentów z MK rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%. Wykazano teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne działanie paklitakselu w wielu modelach eksperymentalnych. Z tego względu kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Antykoncepcja hormonalna jest przeciwwskazana w przypadku guzów z dodatkowymi receptorami hormonalnymi.</p>
<b>Interakcje z innymi produktami</b>	<p>Ze względu na ryzyko zakrzepicy w przebiegu chorób rozrostowych, często stosowane jest leczenie przeciwzakrzepowe. Jeśli pacjent ma otrzymywać doustne leki przeciwzakrzepowe, konieczne jest częstsze kontrolowanie wartości wskaźnika INR ze względu na dużą zmienność parametrów krzepnięcia u poszczególnych</p>	<p>W chemioterapii pierwszego rzutu raka jajnika zaleca się zastosowanie schematu podawania paklitakselu przed podaniem cisplatyny. Jeśli paklitaksel jest podany przed cisplatyną, profil bezpieczeństwa paklitakselu jest taki sam, jak w przypadku podania leku w monoterapii. W przypadku podawania paklitakselu po cisplatynie u</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
<b>lecznictwymi i inne rodzaje interakcji</b>	<p>pacjentów podczas choroby i na możliwość interakcji leków przeciwzakrzepowych z lekami przeciwnowotworowymi.</p> <p>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko uogólnionej, śmiertelnej choroby poszczepiennej.</li> </ul> <p>Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Żywe atenuowane szczepionki (z wyjątkiem szczepionki przeciw żółtej febrze, której stosowanie jest przeciwwskazane): ryzyko układowej choroby, która może zagrażać życiu. Ryzyko jest większe u osób z osłabionym układem odpornościowym na skutek choroby podstawowej. Jeśli to możliwe, należy stosować szczepionki inaktywowane (np. przeciw poliomyelitisi).</li> <li>- Fenytoina, fosfenytoina: ryzyko nasilenia drgawek na skutek zmniejszenia przez lek cytotoksyczny wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego lub ryzyko nasilenia toksyczności albo utraty skuteczności leku cytotoksycznego w wyniku zwiększonego metabolizmu wątrobowego fenytoiny.</li> </ul> <p>Jednoczesne stosowanie do rozważenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cyklosporyna (i przez ekstrapolację takrolimus i sirolimus): nadmierne zahamowanie czynności układu odpornościowego z ryzykiem limfoproliferacji.</li> <li>- Antybiotyki aminoglikozydowe: ryzyko kumulatywnej nefrotoksyczności i ototoksyczności, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.</li> <li>- Diuretyki pętlowe: ryzyko kumulatywnej nefrotoksyczności i ototoksyczności.</li> </ul> <p>Ze względu na to, że glin (aluminium) unieczynnia karboplatynę, igły, zestawy kroplówkowe oraz opakowania zawierające glin mogą zmniejszać skuteczność działania produktu leczniczego.</p>	<p>pacjentów dochodziło do silniejszego zahamowania czynności szpiku kostnego i zmniejszenia klirensu paklitakselu o 20%. U pacjentek z nowotworami narządów płciowych leczonych paklitakselem i cisplatyną, w porównaniu do pacjentek leczonych tylko cisplatyną, ryzyko wystąpienia niewydolności nerek może być zwiększone. Wydalanie dokсорubicyny i jej aktywnych metabolitów może ulec zmniejszeniu w przypadku, gdy paklitaksel i dokсорubicyna są podawane w krótkim odstępie czasu. Dlatego też paklitaksel w leczeniu początkowym raka piersi z przerzutami należy podawać 24 godziny po dokсорubicynie.</p> <p>Metabolizm paklitakselu jest częściowo katalizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450. Badania kliniczne wykazały, że główną ścieżką metabolizmu paklitakselu u ludzi jest metabolizm, w którym w przekształceniu paklitakselu do 6<math>\alpha</math>-hydroksypaklitakselu pośredniczy CYP2C8. Równoczesne podawanie pacjentom ketokonazolu, znanego potencjalnego inhibitora CYP3A4, nie hamuje wydalania paklitakselu, dlatego oba produkty lecznicze mogą być podawane w tym samym czasie bez potrzeby dostosowania dawkowania. Dalsze dane dotyczące możliwych interakcji paklitakselu z innymi substancjami i (lub) inhibitorami izoenzymu CYP3A4 są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania paklitakselu ze znanymi inhibitorami (np. erytromycyną, fluoksetyną, gemfibrozylem) lub aktywatorami (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, efawirenzem, newirapiną) CYP2C8 lub CYP3A4. Zastosowanie premedykacji cymetydyną nie ma wpływu na klirens paklitakselu.</p> <p>Z badań przeprowadzonych u pacjentów z MK, którym podawano jednocześnie wiele innych produktów leczniczych wynika, że ogólnoustrojowy klirens paklitakselu może być znacząco zmniejszony podczas jednoczesnego stosowania nelfinawiru i rytonawiru, natomiast stosowanie indynawiru nie wpływa na klirens leku. Brak jest wystarczających informacji dotyczących interakcji z innymi inhibitorami proteazy. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących jednocześnie inhibitory proteazy, paklitaksel należy stosować z ostrożnością.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL	Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL
<b>Specjalne środki ostrożności stosowania i przygotowania</b>	<p>Postępować zgodnie z wytycznymi do produktów cytotoksycznych. Ze względu na toksyczne właściwości substancji, należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przygotowanie, podawanie i usuwanie pozostałości produktu leczniczego może być prowadzone jedynie przez przeszkolony personel i podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych, należy zachować ostrożność, by na kontakt z</li> </ul>	<p>Stosowanie: Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas stosowania paklitakselu. Rozcieńczenie powinno być wykonane w warunkach sterylnych przez wyszkolony personel, w miejscu do tego wyznaczonym. Personel powinien nosić ochronne rękawiczki. Należy stosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy przemyć</p>

	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
	<p>lekiem nie narażać kobiet w ciąży; kobiety w ciąży nie powinny mieć kontaktu ze środkami cytotoksycznymi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- osoby przygotowujące karboplatynę powinny nosić ubranie ochronne: okulary ochronne, fartuchy, rękawiczki jednorazowe i maski jednorazowe;</li> <li>- wszystkie sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieszczać w workach na odpady niebezpieczne i spalać w wysokiej temperaturze (1000°C);</li> <li>- chemiczna neutralizacja pozostałego roztworu polega na rozcieńczeniu dużą ilością wody i odstawieniu na 48 godzin.</li> </ul> <p>W razie przypadkowego kontaktu roztworu ze skórą należy ją przemyć obficie wodą. Należy skontaktować się z lekarzem. Wszystkie materiały używane do czyszczenia należy zniszczyć według opisu powyżej.</p>	<p>wodą z mydłem. W przypadku kontaktu miejscowego obserwowano mrowienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry. W razie kontaktu roztworu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą. Po wdychaniu preparatu opisywano duszności, ból w klatce piersiowej, uczucie pieczenia gardła i nudności. W wyniku przechowywania zamkniętych fiolek w lodówce może wytrącać się osad, który ulega ponownemu rozpuszczeniu po lekkim wstrząśnięciu lub bez wstrząśnięcia po osiągnięciu temperatury pokojowej. Nie wpływa to na jakość produktu. Jeśli roztwór pozostaje mętny lub osad nie rozpuszcza się, fiolkę należy zniszczyć. W przypadku wielokrotnego wprowadzania igły i pobierania produktu, fiolki zachowują stabilność mikrobiologiczną, chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 25°C.</p> <p>Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania leku. Nie należy stosować urządzenia typu „Chemo-Dispensing Pin” lub urządzenia podobnego do pobierania dawek z fiołki, gdyż mogą one spowodować wypadnięcie korka zamykającego fiolkę, powodując tym samym utratę sterylności.</p> <p>Przygotowanie preparatu do podania dożylnego: przed podaniem we wlewie dożylnym, produkt leczniczy Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w warunkach sterylnych w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy w płynie Ringera do wstrzykiwań, do uzyskania stężenia 0,3 do 1,2 mg/ml. Przygotowany roztwór do wlewu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temp. 5°C i 25°C przez 7 dni, gdy jest rozcieńczony w 5% roztworze glukozy i przez 14 dni po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, osoba podająca lek ponosi odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem. Wówczas roztworu nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, pod warunkiem że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych. Po rozcieńczeniu roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Po przygotowaniu roztwór może wykazywać zmętnienie, co jest spowodowane nośnikiem zawartym w leku, który nie jest usuwany przez filtrację. Produkt leczniczy Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać przez umieszczony w zestawie filtr z membraną mikroporową o średnicy porów <math>\leq 0,22 \mu\text{m}</math>. Nie stwierdzono istotnej utraty mocy działania po symulowanym podaniu roztworu leku przez dren infuzyjny z filtrem. Rzadko obserwowano występowanie precypitacji podczas podawania paklitakselu we wlewach, zwłaszcza pod koniec 24-godzinnej wlewu. Chociaż przyczyna tego zjawiska nie została wyjaśniona, ma to prawdopodobnie związek z nadmiernym</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	<b>Carboplatin-Ebewe® (karboplatyna, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [177]</b>	<b>Paclitaxelum Accord® (paklitaksel) [178]</b>
		<p>wysyceniem rozcieńczonego roztworu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia precypitacji, paklitaksel należy podawać możliwie jak najszybciej po rozcieńczeniu oraz unikać nadmiernego wstrząsania, wibracji oraz wzburzenia. Przed użyciem należy dokładnie przepłukać zestawy do infuzji. Podczas wykonywania wlewu należy regularnie sprawdzać wygląd roztworu, a w przypadku precypitacji przerwać wlew. W celu zmniejszenia ekspozycji pacjenta na DEHP, który może być wypłukiwany z worków wykonanych z PCW, zestawów do wlewów lub innego sprzętu medycznego, rozcieńczone roztwory paklitakselu należy przechowywać w butelkach niewykonanych z PCW (szklanych, polipropylenowych) lub plastikowych workach (wykonanych z polipropylenu lub tworzyw poliolefinowych) i podawać przez zestawy do wlewów z polietylenu. Stosowanie urządzeń filtrujących (np. IVEX-2) wyposażonych w krótkie odcinki wlotowe i (lub) wylotowe wykonane z PCW nie miało istotnego wpływu na wypłukiwanie DEHP.</p> <p>Usuwanie: Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria	Accord Healthcare Limited Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	4500 (procedura narodowa)	17905 (procedura narodowa)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2.10.2007	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.02.2011 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 6.11.2012

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

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

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	4.10.2021

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.2. Etiologia i patogeneza</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2., rozdz. 2.3.3.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2., rozdz. 2.5.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1., a także 2.4.5.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.



<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.10.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.11.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.12.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7 i 2.9.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 1 i rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdział 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdział 2.6.2 i 2.6.3.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.1., rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3.1, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, proponowany Program lekowy

<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Jw.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Jw.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak (por. rozdz. 2.9 i rozdz. 3)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, zgodnie z Programem lekowym
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Jw.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.13.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	W większości tak

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



*Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?*

Tak, rozdz. 5.