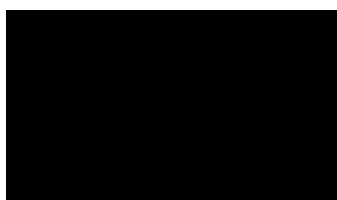




**OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA
O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU
LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH
UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA
ZWIĄZKACH PLATYNY,
NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI MUTACJI *BRCA1/2***

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad 2022 (aktualizacja: czerwiec 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	18
2.2. KLASYFIKACJA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ	19
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU ORAZ PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ	21
2.4. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKU OTRZEWNEJ.....	24
2.5. ROKOWANIE W RAKU JAJNIKA.....	28
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM JAJNIKA.....	32
2.7. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU, PIERWOTNEGO RAKA OTRZEWNEJ I OBCIĄŻENIE CHOROBA ..	35
2.8. METODY LECZENIA NAWROTOWEGO RAKA JAJNIKA.....	45
2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	52
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENEK Z NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ	62
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	64
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	72
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	72
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	75
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....	77
6.1. OLAPARYB I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	77
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	81
7. BIBLIOGRAFIA	84
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	90
9. ANEKS	92
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	92
9.2. PODZIAŁ HISTOLOGICZNY NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH JAJNIKA.....	103
9.3. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE BADAŃ WYKONYWANYCH W CZASIE DIAGNOSTYKI POD KĄTEM RAKA JAJNIKA	103
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	106

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AUC	ang. <i>area under the curve</i> ; Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu.
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BGCS	<i>British Gynaecological Cancer Society</i>
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
BRCA1	ang. <i>Breast cancer type 1 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu I
BRCA2	ang. <i>Breast cancer type 2 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu II
BRCawt	Gen <i>BRCA</i> typu dzikiego (bez mutacji)
CA 125	ang. <i>carcinoma antigen 125</i> ; Antygen, glikoproteina występująca m.in. na powierzchni nowotworowo zmienionych komórkach jajnika; marker nowotworowy
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG (skala/klasyfikacja)	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBOC	ang. <i>hereditary breast ovarian cancer</i> ; Zespół dziedzicznego występowania raka sutka i raka jajnika
HGSOC	ang. <i>high-grade serous ovarian cancer</i> ; Niskozróżnicowany surowiczy rak jajnika
HNPCC	ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i> ; Dziedziczny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego)
HR	ang. <i>hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HRD	ang. <i>Homologous recombination deficiency</i> ; Zaburzenia/niedobór procesu rekombinacji homologicznej
HRR	ang. <i>homologous recombination repair</i> ; Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platinowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Mutacje somatyczne <i>BRCA</i> (<i>sBRCA</i>)	Mutacje genu <i>BRCA</i> występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
Mutacje germinalne <i>BRCA</i> (dziedziczne; <i>gBRCA</i>)	Mutacje genu <i>BRCA</i> obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PARP	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli-ADP-rybozy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PFI	ang. <i>platinum-free interval</i> ; Przedział czasu od zakończenia pierwszej terapii za pomocą związków platyny do wystąpienia progresji.
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PKB	Produkt krajowy brutto
PLD	ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i> ; Pegylowana liposomalna doksorubicyna
PR	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>stable disease</i> ; Stabilna choroba
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SSHOC	ang. <i>site specific hereditary ovarian cancer</i> ; Dziedziczny rak jajnika
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TFST	ang. <i>time to first subsequent therapy</i> ; Czas do pierwszej kolejnej terapii;
TSST	ang. <i>time to second subsequent therapy</i> ; Czas do drugiej kolejnej terapii;
USG	Badanie ultrasonograficzne
vus	ang. <i>variants of uncertain significance</i> ; Warianty [mutacji <i>BRCA1/2</i>] o nieznanym znaczeniu (nieznanej patogenności)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*.

Z uwagi na fakt, że olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce u chorych z mutacjami *BRCA1/2*, to wskazanie rozpatrywane w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) stanowi w praktyce rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania o pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej **bez patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej)**.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), we wnioskowanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [1].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

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

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią w praktyce dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogenicznych lub prawdopodobnie patogenicznych mutacji *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ostatnim schemacie chemioterapii opartym na pochodnych platyny [w populacji z germinalnymi lub somatycznymi, patogenicznymi lub prawdopodobnie patogenicznymi mutacjami *BRCA1/2* olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce; wnioskowane wskazanie stanowi w praktyce rozszerzenie aktualnie refundowanego];

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

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

- brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);
- niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo refundacji w niedalekiej przyszłości w analogicznym wskazaniu.

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

PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rak (ang. *epithelial cancer*) jajnika, rak jajowodu oraz pierwotny rak otrzewnej są nowotworami złośliwymi, wywodzącymi się z komórek nabłonkowych. Nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się tych komórek prowadzi do powstania guza nowotworowego, którego dalszy rozwój może zagrażać innym tkankom i doprowadzać do przerzutów [3], [4], [6], [8], [9]. **Rak jajnika stanowi w przybliżeniu około 90% przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych tego narządu** [5].

Spośród raków jajnika dominujący typ histologiczny stanowią raki surowicze, **w przypadku których obecnie upowszechnił się podział na 2 typy: *high grade* (rak o niskim stopniu zróżnicowania i niekorzystnym rokowaniu) i *low grade* (rak dobrze zróżnicowany)** [14], [16], [17], [105], [106]. 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.**

We wczesnych stadiach zaawansowania raka jajnika rzadko można zaobserwować uchwytnie objawy kliniczne, a choroba rozwija się praktycznie bezobjawowo, stąd też większość chorych (60–70%) zgłasza się do ginekologa w czasie gdy nowotwór znajduje się już w stadium zaawansowanym (III i IV według Międzynarodowej Federacji Lekarzy Położników i Ginekologów; FIGO) [7], [12], [29]. U pacjentek z rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym najczęściej pojawiają się uporczywe, trwające ponad 2 tygodnie bóle brzucha, powiększenie obwodu brzucha, zmiany charakteru wypróżniania się i oddawaniu moczu [29]. Do innych typowych objawów można zaliczyć: dolegliwości związane ze współwystępowaniem wodobrzusza, naciekaniami jelit (np. wzdęcia brzucha i zaparcia, nudności, niechęć do jedzenia, uczucie pełności w jamie brzusznej), uczucie zmęczenia i spadek masy ciała [11], [12].

Szczególną grupę pacjentek stanowią chore z nawrotowym rakiem jajnika, u których rokowanie jest szczególnie niekorzystne. Wznowa raka jajnika występuje u blisko 70%-80% chorych i w takich przypadkach choroba traktowana jest jako proces (stan) przewlekły, w zasadzie niemożliwy do pełnego wyleczenia. Wraz z kolejnymi wznowami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają się możliwości osiągnięcia zadowalającej na nie odpowiedzi.

Terapia nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej

Celem leczenia nawrotowego, zaawansowanego raka jajnika jest utrzymanie i przedłużenie odpowiedzi indukowanej chemioterapią, dalszego opóźnienia postępu choroby, utrzymanie dobrej jakości życia i opóźnienie potrzeby rozpoczęcia kolejnej terapii cytotoksycznej [18]. Chemioterapia II i kolejnych linii, stosowana w przypadku wystąpienia nawrotów choroby uzależniona jest od wrażliwości nowotworu na stosowane w ramach pierwszej linii leczenia pochodne platyny; w przypadku pacjentek z nowotworem platynowrażliwym (nawrót po >6 miesiącach od zakończenia chemioterapii opartej na platynie) zalecane jest ponowne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, natomiast u chorych z nowotworem platynoopornym – terapii zawierających leki o innym mechanizmie działania [18], [28], [75].

Stosowanie leczenia podtrzymującego po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w raku nawrotowym jest uzależnione od rodzaju uzyskanej na nią odpowiedzi. **W leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej polskie i zagraniczne wytyczne rekomendują:**

- **stosowanie inhibitorów PARP [polimerazy (poli-ADP)-rybozy] [74] u chorych z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, szczególnie w populacji pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* (olaparybu [18], [72], [78]-[79], [72], [75], [76], [80], [77] niraparybu [18], [78]-[79], [72], [75], [76], [80], [77], rukaparybu [78]-[79], [72], [75], [76]), w której korzyści ze stosowania tych leków są największe; niemniej jednak nie ograniczają się do pacjentów z mutacją *BRCA*, tj. mogą być stosowane również niezależnie od statusu *BRCA* [78]-[79], [72], [77];**
- dodanie bewacyzumabu do chemioterapii, z następowym podawaniem tego leku w monoterapii [18], [72], [78]-[79], [74] jednakże stosowanie bewacyzumabu w ramach leczenia podtrzymującego nie jest uzależnione od odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem pochodnej platyny.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Pomimo, że efekty stosowania inhibitorów PARP są szczególnie znamienne w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*, to również chore bez tego typu mutacji mogą odnosić istotne korzyści ze stosowania tej grupy leków.

Wynika to z faktu, że stosowanie inhibitorów PARP w szerokiej populacji chorych z rakiem nawrotowym, niewyselekcjonowanych pod kątem mutacji *BRCA1/2* wiąże się ściśle ze zjawiskiem platynowrażliwości. Platyna oraz jej pochodne powodują głównie wewnątrzniowe wiązania krzyżowe DNA, które wymagają sprawnie funkcjonującego szlaku rekombinacji homologicznej (HRR) do skutecznej naprawy. **Biorąc pod uwagę, że wrażliwość na platynę i wrażliwość na inhibitor PARP mogą zbiegać się na szlaku rekombinacji homologicznej, wrażliwość na pochodne platyny wskazuje jednocześnie na wrażliwość na inhibitory PARP.** Dane kliniczne potwierdzają hipotezę, że guzy wrażliwe na pochodne platyny są jednocześnie bardziej wrażliwe na inhibitory PARP, niż nowotwory odporne na platynę. Tak więc, podczas gdy mutacje *BRCA* i niedobór rekombinacji homologicznej mogą stanowić biologiczne markery wrażliwości na inhibitory PARP, reakcja na pochodne platyny może być również klinicznym wskaźnikiem wrażliwości na te związki [37].

Epidemiologia raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej

Globalnie zgodnie z danymi opublikowanymi w 2017 roku, rak jajnika znajdował się na siódmym miejscu spośród najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych na świecie oraz na ósmym miejscu pod względem przyczyny zgonów z powodu choroby nowotworowej wśród kobiet [59]. 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 [61].

W dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że w Polsce w 2020 roku łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet wynosiła 3 012, natomiast liczba zgonów wyniosła 2 688. **Standaryzowany (względem populacji światowej) współczynnik zapadalności na raka jajnika w 2020 roku wyniósł 8,8 na 100 000 kobiet,** natomiast zgonów 6,2 na 100 000 [67].

Na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2019 roku [64]:

- liczba kobiet z rozpoznaniem C.55 (nowotwór złośliwy jajnika) wynosiła 27 672;
- liczba kobiet z rozpoznaniem C.57 (nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym rak jajowodu) wynosiła 1 820;
- liczba kobiet z rozpoznaniem C.48 (nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) wynosiła 1 837.

Z kolei liczba pacjentek wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem raka jajnika (C.56), raka jajowodu (C57) czy otrzewnej (C.48), które otrzymały karboplatinę lub cisplatinę w ramach chemioterapii wynosiła 6 571 w 2018 roku, 6 664 w 2019 roku i 6 275 w 2020 roku; niemniej jednak nie przedstawiono informacji, w jakich liniach leczenia były stosowane pochodne platyny.

Nie zidentyfikowano danych odnoszących się bezpośrednio do zapadalności i chorobowości pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* w Polsce. Dostępne dane odnoszą się głównie do populacji ogólnej pacjentek, bez względu na status mutacji *BRCA1/2*.

Niemniej jednak w analizie weryfikacyjnej dla produktu Zejula® (niraparyb) [64], w zbieżnym wskazaniu dla olaparybu, liczbę chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*, na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej oszacowano na około 1 000 (w 1 roku refundacji niraparybu – szacunkowo 988 chorych, w 2 roku: 1 007 chorych, w 3 roku: 1 016 chorych).

Rokowanie, obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia pacjentek z rakiem jajnika

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym. Według danych z KRN, wśród kobiet, u których zdiagnozowano nowotwory złośliwe jajnika w latach 2000–2002, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 42% w skali kraju [7]. Do czynników dodatkowo pogarszających rokowanie należy między innymi wyższy stopień zaawansowania nowotworu w momencie

diagnozy (5-letnie OS dla III stopnia zaawansowania ok. 40%; dla IV stopnia ok. 20%) [102], niski stopień zróżnicowania guza (5-letnie OS 28,5% dla niskiego stopnia zróżnicowania G3; 57,2% dla guzów wysoko zróżnicowanych G1) [14], [16], [17], wystąpienie nawrotów choroby (mediana czasu wolnego od progresji choroby zmniejsza się pomiędzy kolejnymi liniami terapii) [48]. **Oznacza to, że pacjentki bez mutacji *BRCA1/2*, z nawrotowym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania są grupą chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Niemniej jednak u pacjentek wrażliwych na pochodne platyny rokowanie jest lepsze; a odsetek pozytywnych odpowiedzi na chemioterapię II linii wynosi 29-70% [18]. Ponadto fakt wystąpienia platynowrażliwości może predysponować te chore do korzyści ze stosowania inhibitorów PARP, które pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne [37].**

Rak jajnika generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne. Koszty pośrednie związane z rakiem jajnika są kilkukrotnie wyższe od kosztów bezpośrednich, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych [7], [68].

Rozpoznanie raka jajnika stanowi także duże obciążenie psychiczne zarówno dla pacjentki jak i jej najbliższego otoczenia. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Wielokrotne nawroty choroby dodatkowo potęgują stres, niepewność oraz wywołują lęk przed śmiercią. Uzyskanie zadowalającej odpowiedzi na terapię powoduje nie tylko poprawę jakości życia związanej z objawami choroby po jej zakończeniu, ale także daje poczucie kontroli nad sytuacją oraz nadzieję na poprawę stanu zdrowia [18], [49], [50], [51], [52], [53], [44], [57]. **Kluczowe jest zatem poszukiwanie i niezwłoczne wdrażanie do praktyki klinicznej ukierunkowanych, skutecznych i bezpiecznych terapii, nie obniżających jakości życia chorych.**

Niezaspokojone potrzeby pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA1/2*

U osób z zaawansowanym rakiem jajnika czas do progresji zasadniczo skraca się wraz z terapiami kolejnych linii, a ponadto stosowane leczenie wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych działań niepożądanych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych, **stąd też istnieje silna potrzeba zapewnienia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii.**

Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w obecnym kształcie, dopuszcza stosowanie inhibitora PARP, olaparybu, w raku nawrotowym, platynowrażliwym, jedynie w subpopulacji z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalnymi lub somatycznymi), **niemniej jednak zarejestrowane wskazanie dla olaparybu w przypadku raka nawrotowego jest szersze i obejmuje pacjentów bez względu na status *BRCA1/2*; zatem wysoki odsetek pacjentów z rakiem nawrotowym (około 3/4 chorych) jest aktualnie pozbawiony dostępu do skutecznego leczenia podtrzymującego.**

Interwencja wnioskowana

Olaparyb, należący do silnych inhibitorów ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP), jest pierwszym spersonalizowanym lekiem zarejestrowanym w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej [2]. Olaparyb powoduje preferencyjne indukowanie śmierci komórek nowotworowych, jedynie w komórkach z zaburzeniami szlaków naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej, w tym z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności zwykle związanej z konwencjonalną chemioterapią [2], [86]. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. **Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w przypadku raka jajnika i innych nowotworów złośliwych [2].**

Zatem platynowrażliwość w przypadku raka jajnika wskazuje na występowanie zaburzeń szlaku HRR i tym samym na wrażliwość na terapię olaparybem.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kluczowymi badaniami stanowiącymi podstawę do rejestracji olaparybu we wnioskowanym wskazaniu były:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy o akronimie STUDY-19 [2], [88]-[90] (olaparyb w postaci aktualnie niedostępnych kapsułek vs placebo), przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentek, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2* (ale przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentek bez mutacji *BRCA1/2*);
- jednoramienne badania III fazy o akronimie OPINION [2], [91], [92] (olaparyb w postaci tabletek powlekanych), przeprowadzone w populacji pacjentek bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych germinalnych mutacji *BRCA1/2*.

Należy zaznaczyć, że zarówno brytyjska agencja NICE jak i polska AOTMiT uznały, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek (w dawce 400 mg/2x dobę) i tabletek powlekanych (w dawce 300 mg/2x dobę) jest taka sama [113], [123], zatem badanie STUDY-19 jest również reprezentatywne dla olaparybu w postaci tabletek.

Badanie STUDY-19 - wyniki

W badaniu STUDY-19 odnotowano istotne korzyści z stosowania olaparybu w postaci wydłużenia wskaźników przeżycia (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej), która była najwyższa w subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2*. **Niemniej jednak korzyść obserwowano również u pacjentów z *BRCA1/2* typu dzikiego/wariantami o niepewnym znaczeniu (*BRCA1/2* wt/VUS), choć była ona mniejsza.**

W badaniu STUDY-19 wykazano, że stosowanie olaparybu w postaci kapsułek w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym/istotną statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 1,9 miesiąca – redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46%; HR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,85], p=0,00745;
- wydłużeniem mediany czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 6 miesięcy – redukcja ryzyka kolejnej pierwszej terapii przeciwnowotworowej o 55% [HR=0,45; 95% CI: 0,30; 0,66; p=0,00006],
- wydłużeniem mediany czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 2,3 miesiąca – redukcja ryzyka drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 37% [HR=0,63 [95% CI: 0,43; 0,94, p=0,023],

w subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA* [2], [88]-[90].

Finalna analiza wyników badania STUDY-19 wykazała, że olaparyb nie wpływa istotnie na przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* (HR=0,84 [0,57; 1,25]).

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów w ogólnej populacji pacjentek, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, wskazują na brak różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako odsetki poprawy i pogorszenia we wskaźniku TOI i całkowitym wyniku punktacji FACT-O [2].

Na podstawie długofalowej obserwacji, której mediana wynosiła 6,5 roku w badaniu STUDY-19 olaparyb ma dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa w ogólnej populacji pacjentek, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wiązało się najczęściej z wystąpieniem nudności, zmęczenia, wymiotów oraz anemii. W większości przypadków zdarzenia niepożądane występowały głównie w czasie pierwszych 4-8 tygodni leczenia, cechowały się ≤ 2 stopniem nasilenia, były przemijające i odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia wspomagającego/objawowego [88], [89], [90].

Badanie OPINION - wyniki

W jednoramiennym badaniu OPINION [91]-[92], w którym uczestniczyli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym, rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą

o pochodne platyny, bez germinalnych mutacji *BRCA1/2* wykazano, że stosowanie olaparybu w postaci tabletek w populacji pacjentów bez mutacji germinalnych *BRCA* pozwoliło na osiągnięcie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS), którego mediana wynosiła 9,2 miesiąca, a czas do pierwszej kolejnej terapii wynosił 13,9 miesiąca, zatem wyniki było ogólnie spójne lub lepsze **w porównaniu z wynikami badania STUDY 19**.

Podsumowując, terapia olaparybem przynosi korzyści kliniczne u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA1/2*. Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w tej grupie, rozszerzenie refundacji olaparybu o pacjentki bez mutacji *BRCA1/2* pozwoliłoby na dostęp do efektywnej terapii wszystkim chorym, które mogłyby odnieść korzyści z jego stosowania, stanowiąc odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej populacji.

Wybór komparatora dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz perspektywę przyszłego finansowania ze środków publicznych w Polsce, za odpowiednie komparatory dla olaparybu, stosowanego w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego w nawrotowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej, u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2* wybrano:

- brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);
- niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo refundacji w niedalekiej przyszłości w analogicznym wskazaniu.

Rekomendacje finansowe dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu

Olaparyb jak dotychczas nie był poddany ocenie w rozpatrywanym wskazaniu, tj. w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, jak również w populacji niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Wszystkie dotychczas wydane stanowiska/opinie zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT dotyczyły zastosowania olaparybu jedynie w populacji chorych z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*.

Olaparyb jak dotychczas (czerwiec 2023) nie był poddany ocenie we wnioskowanej populacji przez CADTH, SMC, AWMSG (agencja przyjmie opinię NICE), HAS czy PBAC - zidentyfikowane na stronach ww. agencji rekomendacje dotyczące nawrotowego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami *BRCA*. **W przypadku brytyjskiej agencji NICE projekt zatytułowany „Olaparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, *BRCA*-ujemnego, platynowrażliwego” [120] oczekuje na dalsze prace.**

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) w monoterapii, 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, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym w ramach proponowanego, 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 działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania olaparybu w monoterapii, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

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

1. Cel Analizy Problemu Decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym.



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

Olaparyb w postaci tabletek jest aktualnie (czerwiec 2023) refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.50 [71] „LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10: C56, C57, C48)”, w poniższych wskazaniach:

- w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych na nowo zdiagnozowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*;
- w terapii skojarzonej z bewacyzumabem - w leczeniu podtrzymującym chorych na nowo zdiagnozowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji;
- w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej **z obecnością mutacji patogennej lub prawdopodobnie patogennej w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej)**, zgodnie z kryteriami w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualnie refundowane wskazanie dla olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej – kryteria włączenia do programu lekowego B.50 [71] oraz proponowane rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego [1].

Aktualnie obowiązujące kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku nawrotowym	Wnioskowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku nawrotowym
<p>W leczeniu nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <p>1) w monoterapii:</p> <p>a) olaparyb u pacjentek <u>z obecnością mutacji w genach <i>BRCA1/2</i></u>, po wcześniejszym zastosowaniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny).</p> <p>Kryteria kwalifikacji chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (olaparybem w monoterapii)</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</p> <p>2) <u>obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub w <i>BRCA2</i> (dziedzicznej lub somatycznej)</u>;</p> <p>3) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);</p>	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Aktualnie obowiązujące kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku nawrotowym	Wnioskowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku
<p>4) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;</p> <p>5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>6) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl,</p> <p>b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$,</p> <p>c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$,</p> <p>d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$;</p> <p>9) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby),</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;</p> <p>11) wykluczenie ciąży.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni olaparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP.</p>	
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p><u>2.1.3. Leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</u></p> <p>a) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,</p> <p>b) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p>	
<p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na inhibitory PARP lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);</p> <p>3) długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;</p> <p>4) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>5) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku</p>	

1. Cel Analizy Problemu Decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym.

Aktualnie obowiązujące kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku nawrotowym	Wnioskowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku nawrotowym

**Wnioskodawca, w celu uniknięcia problemów interpretacyjnych w codziennej praktyce klinicznej zaproponował zmianę brzmienia punktu 4. na: „utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności ogólnej: a) w przypadku leczenia nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 2 według kryteriów ECOG; b) w przypadku leczenia nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej do stopnia ≥ 3 według kryteriów ECOG.

Z uwagi na fakt, że olaparyb jest aktualnie refundowany u chorych mutacjami *BRCA1/2*, to wskazanie rozpatrywane w ramach APD stanowi w praktyce rozszerzenie refundowanego wskazania o pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej **bez patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej)** (Rysunek 1).

Zarejestrowane wskazanie dla olaparybu w nawrotowym raku jajnika, jajowodu lub otrzewnej:	
leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny	
<p>A. Wskazanie aktualnie refundowane:</p> <p>leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> (dziedzicznej lub somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny</p>	<p>B. Wskazanie nier refundowane, stanowiące w praktyce cel analizy problemu decyzyjnego</p> <p>leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> (dziedzicznej lub somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny</p>

Rysunek 1. Graficzne przedstawienie zarejestrowanego wskazania dla olaparybu, w podziale na subpopulację, w której olaparyb jest aktualnie refundowany (A) oraz subpopulację wnioskowaną w praktyce (B).

W praktyce populacja ta będzie obejmowała poniżej wymienione subpopulacje pacjentów:

- bez znanego statusu mutacji *BRCA1/2* (pacjentki niepoddane testom);
- z mutacjami *BRCA1/2* o niepewnym znaczeniu (ang. *variants of uncertain significance, VUS*), tj. z wariantami co do których nie ma pewności czy są patogeniczne czy nie;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- bez germinalnych lub somatycznych mutacji *BRCA1/2*.

Z uwagi na fakt, że rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej występuje jedynie u kobiet, w niniejszej analizie problemu decyzyjnego wszelkie sformułowania dotyczące pacjentów i chorych odnoszą się w praktyce do kobiet.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak jajnika

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

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

Rak jajowodu

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

Pierwotny rak otrzewnej

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

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

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

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

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

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

Nowotwory jajnika stanowią heterogenną grupę. Sklasyfikowano ponad 30 różnych rodzajów guzów jajnika, które są skategoryzowane ze względu na rodzaj komórek, z których powstają. Część z nich jest łagodna i nie prowadzi do przerzutów poza tkankę jajników. Złośliwe guzy mają zdolność przerzutowania, dodatkowo niektóre z nich są bardzo rzadkie i wymagają specjalistycznego leczenia [3], [4]. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (90%), wśród których wyróżnia się guzy łagodne, o granicznej złośliwości (*borderline*) oraz złośliwe, czyli raki. Do nowotworów nienabłonkowych (10%) zalicza się guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy sznurów płciowych i zrębu jajnika oraz różne guzy nieswoiste dla jajnika (np. przerzuty z innych narządów) [7]. Podział histologiczny nowotworów złośliwych jajnika według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) z 2003 roku przedstawiono w Aneksie (w rozdziale 9.2) [11], [12], [13].

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

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

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

Podział histologiczny i stopień zróżnicowania

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne i kliniczne w raku jajnika odgrywa stopień zróżnicowania histologicznego (ang. *grading*) [14], [105], [106]. W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika [12], który określany jest w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych. Zazwyczaj stosuje się trójstopniową klasyfikację, w której stopień G1 oznacza nowotwór o potencjalnie najmniejszej złośliwości (dobrze zróżnicowany), a stopień G3 to rak o największej złośliwości (źle zróżnicowany). Dodatkowo wprowadza się stopień G4 i Gx, gdy nie ma możliwości oznaczenia stopnia złośliwości guza lub jest on niezróżnicowany [15], [115].

W przypadku surowiczego raka jajnika obecnie upowszechnił się podział na 2 typy: *high grade* (rak o niskim stopniu zróżnicowania) i *low grade* (rak o wysokim stopniu zróżnicowania), a rosnąca ilość danych przemawia za zasadnością uznania dwóch wymienionych typów za odrębne jednostki chorobowe [115].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika [12].

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

Raki HGSOV charakteryzujące się wysoką agresywnością, stanowią niemal 90% raków surowicznych [14], [110] a jedyne 10% stanowią raki dobrze zróżnicowane (ang. *low-grade serous ovarian carcinoma*; LGSOC), o lepszym rokowaniu [14].

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

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

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

Istnieją dwie hipotezy dotyczące mechanizmów powstania tych nowotworów [14], [20], [21].

W pierwszym mechanizmie postuluje się, że złuszczające się komórki nabłonkowe strzępków jajowodu mogą implantować się w miejscu przerwania ciągłości nabłonka jajnika w czasie owulacji. Następnie w wyniku włączenia do korowych torbieli inkluzyjnych (ang. *cortical inclusion cyst*; CIC), komórki te mogą pod wpływem lokalnego mikrośrodowiska (w tym np. zwiększonego stężenia hormonów, cytokin) ulec zezłośliwieniu. Za takim mechanizmem przemawia bliskość anatomiczna strzępków jajowodu i powierzchni jajnika jak również łatwość złuszczenia się komórek nabłonkowych jajowodu [14].

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* czy *BRCA1/2* [14].

Pierwotne surowicze raki otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania występują rzadko i rozpoznaje się je na powierzchni jamy otrzewnowej i jamy brzusznej przy minimalnym zajęciu jajników. Uważa się, że powstają ze zmian w przebiegu endometriozы lub endosalpingiozy. Ponad 50% pierwotnych surowicznych raków otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania jest związanych z STIC, a zatem wydaje się, że mają one takie same pochodzenie z jajowodów jak niskozróżnicowany surowiczny rak jajnika [22], [23].

Najnowsze dane wskazują, że nie tylko raki surowicze, ale i endometrioidalne wywodzą się ze strzępków jajowodów, co sugeruje podobną biologię i pochodzenie raków o niskim stopniu zróżnicowania [104].

Czynniki ryzyka rozwoju raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej

Postać rodzinna i dziedziczna

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

Mianem dziedzicznego raka jajnika zwykle określać się 3 zespoły nowotworowe:

- dziedziczny rak jajnika (ang. *site specific hereditary ovarian cancer, SSHOC*);
- dziedziczny rak piersi i jajnika (ang. *hereditary breast/ovarian cancer, HBOC*);
- dziedziczny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (*rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego*, ang. *hereditary, non-polyposus colorectal cancer, HNPCC*) [24].

W tej grupie nawet 90% stanowią przypadki związane z mutacją genów *BRCA1/BRCA2*, które są odpowiedzialne za SSHOC i HBOC. Natomiast poniżej 10% stanowią pacjentki z mutacją genów *MSH, MLH, PMS*, odpowiedzialnych za HNPCC [24].

Mutacje w genie *BRCA*

Obecność mutacji w genie *BRCA* zwiększa ryzyko wystąpienia przede wszystkim raka piersi i/lub jajnika [25]. *BRCA1* i *BRCA2* należą do genów supresorowych nowotworów, odpowiedzialnych za naprawę

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Mutacje germinalne (dziedziczne) *BRCA1* i/lub *BRCA2* występujące we wszystkich komórkach ciała, w tym płciowych, mogą być przekazywane potomstwu, natomiast mutacje somatyczne, obecne tylko w niektórych komórkach ciała (np. tkance nowotworowej) nie podlegają dziedziczeniu. Szacuje się, że u kobiet z mutacjami genu *BRCA1* skumulowane ryzyko rozwoju raka jajnika w ciągu życia wynosi 39-54%, zatem jest bardzo wysokie. Nieco niższe, bo wynoszące 11-23% prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka jajnika występuje w przypadku pacjentek z mutacją *BRCA2* [24], [25], [26], [27].

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

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

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

- wielodzietność - rodność wpływa odwrotnie proporcjonalnie do ryzyka zachorowania; urodzenie 1. dziecka obniża prawdopodobieństwo zachorowania o 70%;
- karmienie piersią - zmniejsza ryzyko raka jajnika, prawdopodobnie poprzez hamowanie procesu owulacji;
- antykoncepcja hormonalna - stosowanie antykoncepcji hormonalnej przez przynajmniej okres 5 lat zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania o około 50%; ochronne działanie rozpoczyna się po 6. miesiącu stosowania i utrzymuje się przez okres kolejnych 10 i więcej lat;
- podwiązanie jajowodów oraz histerektomia - mogą zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka jajnika o około 1/3;

- profilaktyczna adneksktomia - zmniejsza, lecz nie wyklucza w 100% ryzyka wystąpienia nowotworu jajnika [3], [11], [18], [28].

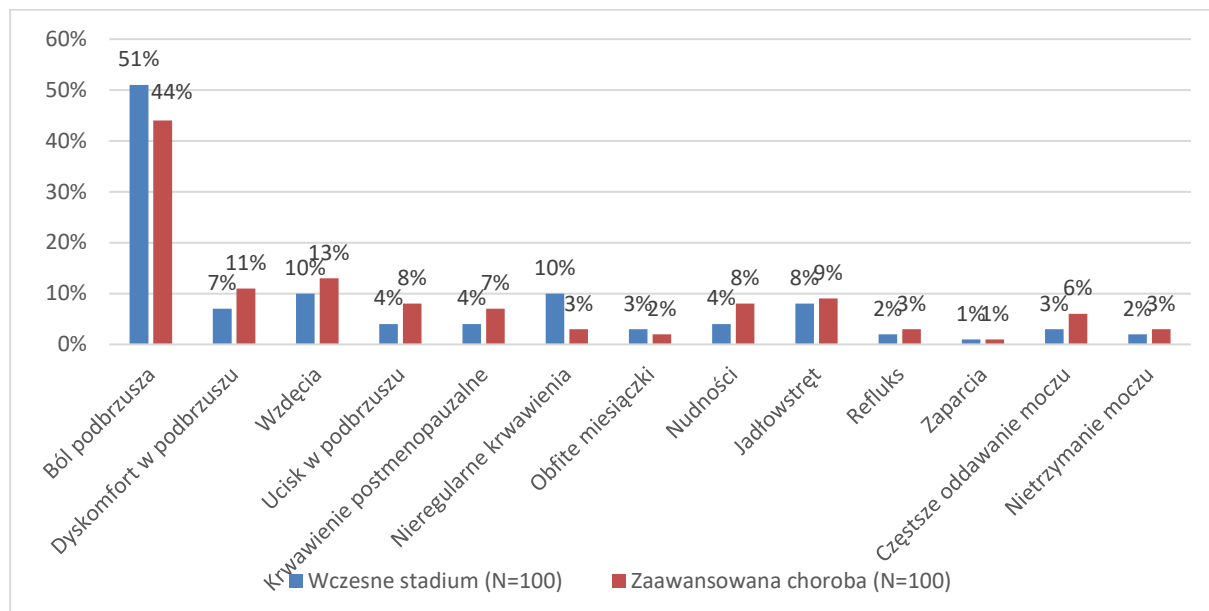
2.4. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU I PIERWOTNEGO RAKU OTRZEWEJ

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

We wczesnych stadiach zaawansowania raka jajnika rzadko można zaobserwować uchwytne objawy kliniczne, a choroba rozwija się praktycznie bezobjawowo [7], [12], [29]. Subiektywne objawy raka jajnika uzależnione są od wielkości, miejsca i typu guza; pojawiają się, gdy masa nowotworu jest duża a proces nowotworowy jest uogólniony [12]. U większości pacjentek ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne [18]. Z uwagi na nietypowe objawy kliniczne w przypadku raka jajnika, szczególnie w I i II stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO, rozpoznanie, a następnie leczenie tego nowotworu stanowi wciąż duży problem w ginekologii onkologicznej. Większość chorych (60–70%) zgłasza się do ginekologa w czasie, gdy nowotwór znajduje się już w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO [12].

U chorych z rakiem jajnika w stopniu zaawansowanym najczęściej pojawiają się uporczywe, trwające ponad 2 tygodnie bóle brzucha, obserwuje się powiększenie obwodu brzucha, zmiany charakteru wypróżniania się i oddawaniu moczu [29]. 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], [29]. W ostatnim okresie choroby następuje wyniszczenie organizmu, zaostrenie rysów twarzy określane jako „*facies ovarica*” oraz znaczne powiększenie się obwodu brzucha na skutek obecności dużej ilości płynu w jamie otrzewnowej [12]. Do najczęstszych miejsc odległych przerzutów raka jajnika należą: wątroba, odległe węzły chłonne, płuca, kości oraz mózg [30].

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



Rysunek 2. Najczęściej występujące objawy raka jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (na podstawie danych z referencji [31]).

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

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

z potwierdzoną obecnością komórek nowotworowych, a jedynie sporadycznie zajęte są odległe węzły chłonne czy narządy miękkie [9].

2.4.2. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE

Z uwagi na niespecyficzne objawy diagnostyka raka jajnika stanowi wciąż wyzwanie dla współczesnej ginekologii [32]. Diagnostyka i rozpoznanie raka jajnika opiera się przede wszystkim na badaniu ginekologicznym pozwalającym na określenie lokalizacji, wielkości i konsystencji guza, jego ruchomości lub braku ruchomości. W przypadku podejrzenia guza o charakterze złośliwym, należy różnicować go ze zmianami niezłośliwymi i czynnościowymi torbielami jajnika [3].

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

Kompleksowa diagnostyka raka jajnika powinna obejmować:

- fizykalne badanie lekarskie;
- badanie ginekologiczne przez pochwę oraz odbył;
- badanie wzornikiem dróg rodnych;
- badanie ultrasonograficzne przezpochwowe oraz jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- badanie poziomu antygenu surowiczego CA 125;
- badanie poziomu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej – beta HCG (ang. *human chorionic gonadotropin*; HCG), alfa-fetoproteiny (AFP), dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*; LDH) oraz inhibiny – oznaczane w przypadku nowotworów nienabłonkowych jajnika;
- badanie rentgenowskie lub tomograficzne klatki piersiowej;
- badanie tomograficzne jamy brzusznej i miednicy [6], [11], [28], [33].

Szczegółowe omówienie ww. badań wykorzystywanych w diagnostyce raka jajnika omówiono w Aneksie, w rozdziale 9.3.

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 otrzewnej lub opłucnej, węzłów chłonnych lub przerzutów do wątroby. W każdym przypadku zaleca się dążenie do określenia:

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Stopnie zaawansowania raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Ocena stopnia zaawansowania raka jajnika określana jest zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*; FIGO), opracowaną w 1988 roku i zaktualizowaną w 2014 roku [18]. W najnowszej klasyfikacji FIGO uwzględniono również nowotwory jajowodu i otrzewnej, ze względu na podobny obraz kliniczny, leczenie i rokowanie do raków surowicznych wywodzących się z jajnika [18], [36].

Tabela 4. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka jajnika, jajowodu, otrzewnej opracowana przez FIGO w 2014 roku [18], [36].

Klasyfikacja FIGO, wersja 2014	
Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu, (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
IC1	śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
IC2	naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika
IC3	komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	
IIA	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych	
IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologicznie lub histologicznie)
IIIA1(i)	Przerzuty w największym wymiarze ≤10 mm
IIIA1(ii)	Przerzuty w największym wymiarze >10 mm
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy >2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
Stopień IV: odległe przerzuty (wyluczając przerzuty do otrzewnej)	
IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem
IVB	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

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

Podsumowując, ze względu na podobny obraz kliniczny, leczenie i rokowanie, raki jajnika, jajowodu i pierwotne raki otrzewnej należy rozpatrywać razem [18], [36]. Szacuje się, że 90% nowotworów złośliwych jajnika to raki (czyli nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego) [7] a dominującym typem histologicznym wśród raków niskozróżnicowanych (ang. *high grade*) są nowotwory surowicze [14], [16], [17], [105], [106].

2.5. ROKOWANIE W RAKU JAJNIKA

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

Rokowanie w raku jajnika jest zależne między innymi od:

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Rokowanie w zależności od stopnia zaawansowania

Pięcioletnia przeżywalność według amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*; SEER) w latach 2012-2018 wynosiła 49,7% [38]. Dodatkowo, SEER oszacowała 5-letnią przeżywalność względną, w zależności od stadium zaawansowania raka jajnika (dane z lat 2012-2018):

- rak zlokalizowany – 93,1%;
- rak z zajęzonymi przylegającymi węzłami chłonnymi – 74,2%;
- rak z odległymi przerzutami – 30,8%;
- rak o nieznanym stopniu zaawansowania – 28,2% [38].

Z kolei w opracowaniu poświęconym statystyce raków nabłonkowych jajnika w USA całkowite 5-letnie przeżycie (OS) dla pacjentek zdiagnozowanych w latach 2007-2013 wynosiło 47%; natomiast uwzględniając stopień zaawansowania w momencie diagnozy I, II, III i IV kolejno: 89%, 71%, 41% oraz 20%; 5-letnie przeżycia całkowite w zależności od typu histologicznego raka jajnika zostały przedstawione w poniższej tabeli; najgorsze rokowanie (dla wszystkich stopni zaawansowania ogółem) występuje w przypadku raka typu surowiczego [102].

Tabela 5. 5-letnie przeżycie całkowite pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy oraz typu histologicznego [102].

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

Rokowanie w zależności od wielkości zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu chirurgicznym

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

Rokowanie w zależności od stopnia różnicowania nowotworu i lokalizacji

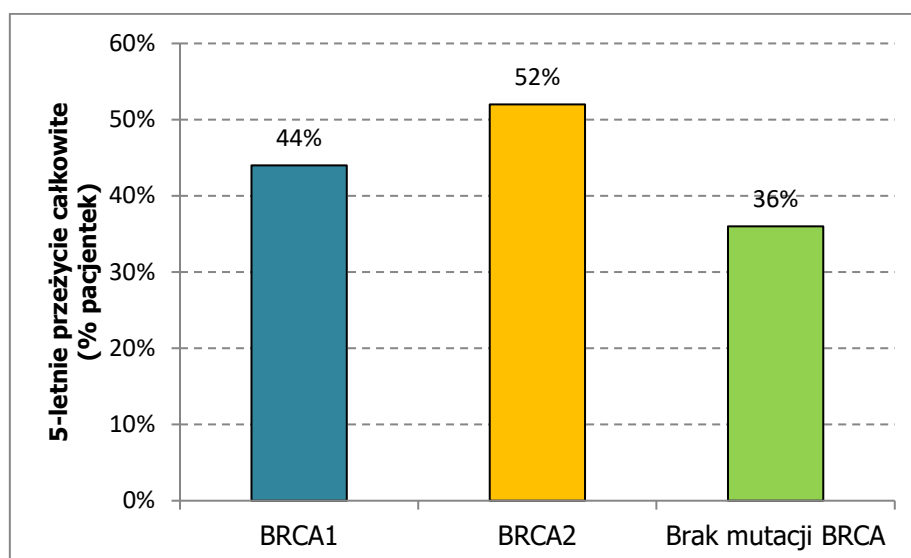
Nowotwory o niskim stopniu zróżnicowania (G3) wiążą się z gorszym rokowaniem w porównaniu do guzów zróżnicowanych (G1) [14], [16], [17]. Odsetek 5-letnich przeżyć szacowany jest na:

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

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

Rokowanie w zależności od obecności mutacji *BRCA*

Obecność mutacji genu *BRCA1* i/lub *BRCA2* jest istotnym czynnikiem prognostycznym. Zagregowane dane z 26 badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 3 879 kobiet z rakiem jajnika wykazały, że 5-letnie przeżycie było większe u pacjentek z mutacją germinalną *BRCA2* (52%) lub mutacją germinalną *BRCA1* (44%) w porównaniu z chorymi bez powyższych mutacji (36%) [43]. Podobne zależności wykazano w metaanalizie 14 badań przeprowadzonych na łącznie 9 588 pacjentkach z rakiem jajnika. Przeżycie całkowite chorych będących nosicielkami mutacji genu *BRCA* było dłuższe (HR dla *BRCA1*= 0,76, 95% CI: 0,70-0,83, HR dla *BRCA2*= 0,58, 95% CI: 0,50-0,66), w porównaniu z pacjentkami bez mutacji w tym genie [44]. Również analizy dokonane w populacji polskiej potwierdzają powyższe obserwacje [45], [46]. W badaniu przeprowadzonym w latach 1997-2002 w ośrodku w Gdańsku wykazano, że obecność patogenicznej (szkodliwej) mutacji *BRCA1* była czynnikiem redukującym ryzyko progresji i zgonu (odpowiednio: HR=0,52; 95% CI: 0,28–0,98 i HR=0,38; 95% CI 0,10–0,96) [45]. Z kolei pięcioletnie przeżycie całkowite, dla pacjentek z rakiem jajnika leczonych w ośrodku w Krakowie w latach 2004-2009 wynosiło 42,9% dla pacjentek z mutacją *BRCA1* i 34,3% dla chorych ze sporadycznym rakiem jajnika, a średni czas do progresji wynosił odpowiednio 22,7 i 14,5 miesiąca. Całkowitą odpowiedź na leczenie operacyjne i chemioterapię pierwszej linii uzyskano odpowiednio w 42,5% i 37,9% przypadków [46]. Wprowadzenie do leczenia inhibitorów PARP w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* znacznie poprawia wskaźniki przeżycia.



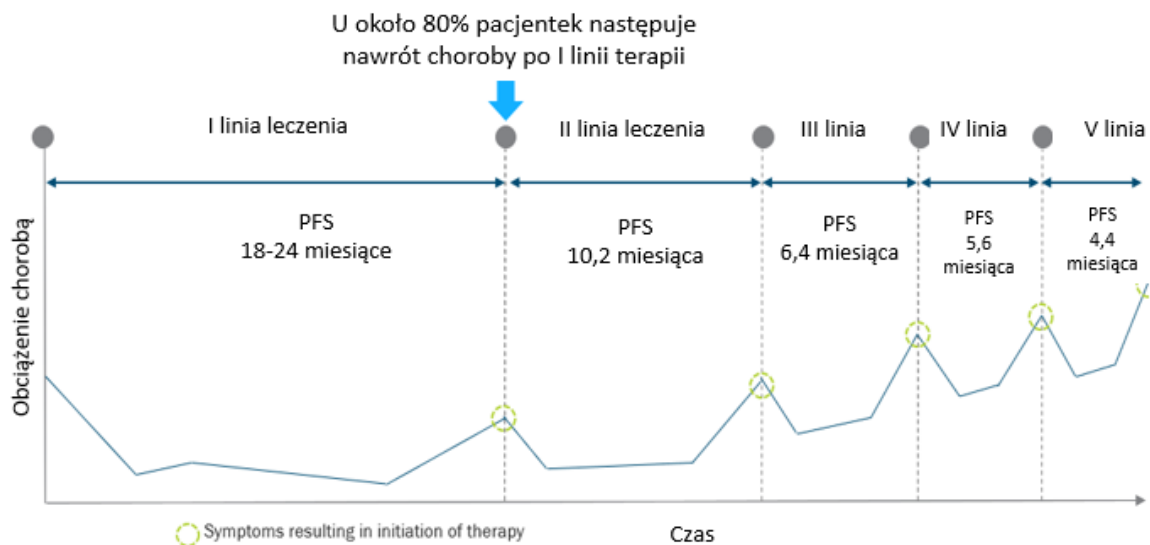
Rysunek 3. Przeżycie całkowite pacjentek z rakiem jajnika, w zależności od statusu mutacji genu *BRCA* [43].

Charakterystyczną cechą kliniczną raków posiadających profil *BRCA*-podobny jest lepsza odpowiedź na związki platyny oraz inhibitory PARP. Wyniki badań wskazują, że niski poziom ekspresji białka *BRCA* w nabłonkowym raku jajnika koreluje z lepszą odpowiedzią na leczenie pochodnymi platyny i inhibitorami PARP oraz pozwala na uzyskanie dłuższego czasu wolnego od wznowy i przeżycia całkowitego [24].

Rokowanie w zależności od nawrotów choroby

U blisko 75%-80% chorych z zaawansowanym nowotworem jajnika obserwuje się nawrót choroby, po medianie wynoszącej 18-24 miesiące [109]. 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], [34], [109]. Najgorzej rokuje grupa chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii; częstość odpowiedzi na chemioterapię II linii nie przekracza w takich przypadkach 10-15%, a średni czas do progresji wynosi niecałe 3 miesiące. **U pacjentek wrażliwych na pochodne platyny rokowanie jest lepsze; a odsetek pozytywnych odpowiedzi na chemioterapię II linii wynosi 29-70%** [18].

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



Rysunek 4. Skrócenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) pomiędzy poszczególnymi liniami leczenia u pacjentek z rakiem jajnika na podstawie danych z referencji [48], [109].

Podsumowując, powyższe dane wskazują, że pacjentki bez mutacji *BRCA1/2*, z nawrotowym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania są grupą chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Jednakże fakt wystąpienia platynowrażliwości może predysponować te chore do korzyści ze stosowania inhibitorów PARP, które pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne.

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM JAJNIKA

Diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny, ponieważ słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią [50]. Ponadto pacjentki z rakiem w obrębie układu rozrodczego borykają się z problemami dotyczącymi między innymi postrzegania własnego ciała i kobiecości, funkcjonowania seksualnego, przedwcześnie wywołaną menopauzą, niepłodnością, dystresem, które w znacznym stopniu obniżają jakość życia w aspekcie psychicznym (Tabela 6) [51].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 6. Zestawienie problemów wpływających negatywnie na jakość życia u pacjentek z rakiem jajnika [50], [51].

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

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

- natury fizycznej, związanych z obecnością guza czy też z działaniami niepożądanymi występującymi podczas leczenia;
- natury psychicznej, związanych z niepewnym rokowaniem [18], [49], [50], [51], [52], [53], [44], [57].

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

Istotny problem kliniczny u chorych z rakiem jajnika, pogarszający jakość życia stanowi znaczna toksyczność leczenia, która może objawiać się występowaniem licznych działań niepożądanych, zarówno w krótkim czasie po podaniu cytostatyków jak i po dłuższym czasie od zakończenia leczenia. Do najczęściej występujących ostrych objawów niepożądanych po podaniu większości cytostatyków należą: nudności i wymioty, utrata apetytu, odczyny ze strony śluzówek przewodu pokarmowego i zaburzenia czynności szpiku kostnego. Za najbardziej emetogenne uważa się schematy leczenia zawierające duże dawki cisplatyny, co powoduje, że równie ważne jak samo leczenie cytotoksyczne staje się dodatkowe postępowanie wspomagające, które ma na celu łagodzenie wymienionych objawów. Do częstych powikłań hematologicznych po podaniu pochodnych platyny czy taksanów są zaliczane ponadto: leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Od czasu powszechnego stosowania chemioterapii z użyciem taksanów (docetaksel, paklitaksel) w leczeniu raka jajnika bardzo często obserwuje się neurotoksyczność w postaci bolesnej, trudnej do leczenia polineuropatii. Chemioterapia powoduje także wiele objawów niepożądanych, które występują po dłuższym czasie od zakończenia leczenia. W przypadku pochodnych platyny (cisplatyny, karboplatyny) do najczęstszych długofalowych działań niepożądanych zalicza się wyłysienie, obwodową neuropatię, ototoksyczność czy niewydolność nerek (Tabela 6) [52], [53], [44], [57].

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. Niemniej jednak chore z wielokrotnymi nawrotami, otrzymujące chemioterapię ratunkową, mają znacznie gorszą ogólną jakość życia, jak również gorsze wyniki w zakresie funkcjonowania emocjonalnego w porównaniu z kobietami z nowo rozpoznanym rakiem lub pacjentkami, u których wystąpił pierwszy nawrót [58].

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. Istotne jest zatem poszukiwanie terapii o lepszej skuteczności i tolerancji w stosunku do obecnie stosowanych oraz nie obniżających jakości życia.

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

2.7.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ NA ŚWIECIE

Rak jajnika

Na podstawie danych opublikowanych w 2017 roku, rak jajnika znajdował się na siódmym miejscu spośród najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych na świecie oraz na ósmym miejscu pod względem przyczyny zgonów z powody choroby nowotworowej wśród kobiet [59]. 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 [61].

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) [61], [62].

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 [61].

W roku 2012, liczba nowych przypadków raka jajnika w Europie wyniosła 65 538, a liczba zgonów z tego powodu – 42 704 [103]. 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;
- 9 457 w Europie Północnej [61].

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 [61].

Amerykańska baza danych epidemiologicznych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*; SEER) szacuje, że w USA w 2020 roku żyło 236 511 kobiet z rozpoznaniem raka jajnika. Szacowana liczba nowych przypadków raka jajnika w 2023 roku wynosiła 19 710, a liczba zgonów 13 270. Na podstawie danych pochodzących z bazy danych SEER w latach 2016–2020 roczna zapadalność na raka jajnika wynosiła 10,3 kobiet na 100 000, natomiast liczba zgonów sięgnęła poziomu 6,3 na 100 000 kobiet (skorygowana o wiek) [38]. Szacunkowe dane na 2020 rok wskazywały na rozpoznanie 21 750 nowych przypadków raka jajnika oraz 13 940 zgonów z tego powodu [76], 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 [61].

Rak jajnika w USA najczęściej występuje między 55. a 64. rokiem życia, natomiast zgon z tego powodu występuje między 65., a 74. rokiem życia. Mediana wieku kobiet, w którym następuje rozpoznanie nowotworu jajnika wynosi aż 63 lata, natomiast mediana wieku, w którym przypada najwięcej zgonów wynosi 70 lat. Na podstawie dotychczasowych danych SEER dokonała prognozy dla roku 2022, zgodnie z którymi szacowana liczba nowych zachorowań stanowi 1,0% wszystkich zachorowań na raka, natomiast liczba zgonów stanowi 2,1% zgonów z powodu wszystkich nowotworów [38].

Rak jajowodu i rak otrzewnej

Nowotwory otrzewnej, jak i jajowodu są znacznie rzadziej notowane niż rak jajnika. W USA standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowania na raka otrzewnej wynosi 0,68 na 100 000 chorych, natomiast raka jajowodu - 0,37 na 100 000 osób [66].

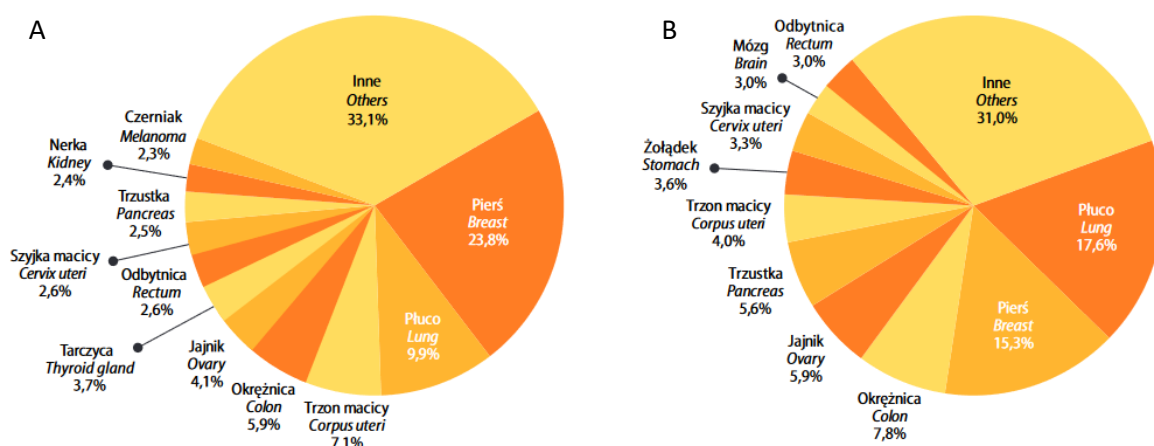
2.7.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ W POLSCE

Rak jajnika

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) nowotwór złośliwy jajnika (C.50) w 2020 roku w Polsce:

- stanowił 4,1% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet, zatem zajął 5 miejsce, po raku sutka, oskrzela i płuca, trzonu macicy i jelita grubego (okreźnicy);
- był przyczyną 5,9% zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet, zatem zajął 4 miejsce, po raku oskrzela i płuca, sutka i jelita grubego (okreźnicy) [67].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Rysunek 5. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: A - zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku; B - zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku [67].

Dane z KRN z 2020 roku wskazują, że w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet wynosiła 3 012, natomiast liczba zgonów wyniosła 2 688. **Standaryzowany (względem populacji światowej; ASW) współczynnik zachorowalności na raka jajnika w 2019 roku wyniósł 8,8 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonów 6,2 na 100 000 [67]. Dla porównania, w 2009 roku w Polsce odnotowano 3 474 zachorowań i 2 510 zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika, a standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów wynosiły odpowiednio 11,05 oraz 6,99 [67]. Widoczny był ogólny trend wskazujący na większą liczbę rozpoznań i zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika do 2019 roku, co stanowiło istotny problem epidemiologiczny. W 2020 roku liczba rozpoznań raka jajnika obniżyła się, co było prawdopodobnie związane z utrudnionym dostępem do diagnostyki z powodu pandemii koronawirusa.

Tabela 7. Zachorowania i zgony kobiet z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C.56) w Polsce na przestrzeni lat 2009-2020, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [67].

Rok	Liczba zachorowań	Standaryzowany współczynnik zachorowań	Liczba zgonów	Standaryzowany współczynnik zgonów
2009	3 474	11,05	2 510	6,99
2010	3 587	11,31	2 547	6,99
2011	3 527	10,85	2 558	6,88
2012	3 554	10,83	2 432	6,40
2013	3 639	10,99	2 603	6,77
2014	3 722	11,09	2 678	6,88
2015	3 735	11,22	2 768	6,94
2016	3 717	10,92	2 639	6,38
2017	3 775	10,94	2 670	6,31
2018	3 734	10,68	2 829	6,54
2019	3 710	10,80	2 777	6,42

Rok	Liczba zachorowań	Standaryzowany współczynnik zachorowań	Liczba zgonów	Standaryzowany współczynnik zgonów
2020	3 012*	8,8	2 688	6,2

*obniżenie liczby zachorowań na raka jajnika było spowodowane najprawdopodobniej ograniczonym dostępem do diagnostyki, spowodowanym pandemią.

Największą liczbę zachorowań/współczynnik zachorowań na raka jajnika w 2020 roku w Polsce odnotowano w grupie kobiet w wieku 60-64 lat, natomiast zgonów w grupie kobiet 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 [67].

Według danych z bazy Globocan, w 2020 roku liczba nowo zdiagnozowanych przypadków raka jajnika szacowana była na 4 699, co stanowiło 4,6% 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 3 131 [96], niemniej jednak nie podano dokładnych danych w jaki sposób obliczono te wartości. Standaryzowany względem wieku i danych globalnych, 5-letni współczynnik chorobowości na raka jajnika wynosił 69,52 na 100 000 osób [96].

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

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56 zgodnie z danymi z NFZ w latach 2017-2019 utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła między 27 249-27 672 osób [64]. W 2019 roku, po uwzględnieniu liczby kobiet żyjących w Polsce (19 829 000) [65], współczynnik chorobowości dla rozpoznania C56 wynosił 139,5 przypadków na 100 000 kobiet.

Rak jajowodu

Zapadalność na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, za względu na to, że kategorie ICD-10 do których należą te jednostki chorobowe, obejmują także inne nowotwory. Dla rozpoznania opatrzonego kodem C.57 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym rak jajowodu. Zgodnie z danymi KRN, liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.57 wynosiła w 2019 roku 147, a liczba zgonów z tego tytułu 221. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,35 na 100 000 kobiet,**

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



natomiast zgonu - 0,45. Z kolei w roku 2020 liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.57 wynosiła 156, a liczba zgonów z tego tytułu 217. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,4 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonu - 0,48 [67].

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.57 zgodnie z danymi z NFZ w latach 2017-2019 utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła między 1 899-1 820 osób [64]. W 2019 roku, po uwzględnieniu liczby kobiet żyjących w Polsce (19 829 000) [65], współczynnik chorobowości dla rozpoznania C.57 wynosił 9,2 przypadków na 100 000 kobiet.

Pierwotny rak otrzewnej

W przypadku rozpoznania opatrzonego kodem C.48 uwzględnione są wszystkie nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej. Na podstawie danych z KRN liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.48 wynosiła w 2019 roku 104, a liczba zgonów z tego tytułu - 110. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,29 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonu - 0,29. Z kolei w roku 2020 liczba zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem C.48 wynosiła 116, a liczba zgonów z tego tytułu 103. **Standaryzowany współczynnik zachorowania wyniósł 0,3 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonu - 0,2 [67].

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.48 zgodnie z danymi z NFZ w latach 2017-2019 utrzymywała się na stałym poziomie i wynosiła między 1 811-1 837 kobiet [64]. W 2019 roku, po uwzględnieniu liczby kobiet żyjących w Polsce (19 829 000) [65], współczynnik chorobowości dla rozpoznania C.48 wynosił 9,3 przypadków na 100 000 kobiet.

Nie zidentyfikowano danych bezpośrednio odnoszących się do zapadalności i chorobowości pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* w Polsce. Dostępne szacunki odnoszą się do populacji ogólnej pacjentek, bez względu na status mutacji *BRCA1/2*.

Pacjentki z rakiem jajnika i wznową choroby

Szacuje się, że u około 70% chorych na raka jajnika dochodzi do wznowy choroby [96], [97].

Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej leczone pochodnymi platyny

Zgodnie z danymi z NFZ [93] liczba pacjentek w wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem raka jajnika (c.56), raka jajowodu (C57) czy otrzewnej (C.48), które otrzymały karboplatynę lub cisplatynę w ramach chemioterapii wynosiła:

- 6 571 w 2018 roku;
- 6 664 w 2019 roku;
- 6 275 w 2020 roku;

niemniej jednak nie przedstawiono informacji, w jakich liniach leczenia były stosowane pochodne platyny.

Zgodnie z danym z polskich wytycznych praktyki klinicznej, 27,7% pacjentek po I linii leczenia raka jajnika klasyfikowane jest jako chore częściowo platynowrażliwe (z nawrotem w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia I linii leczenia), a 33,5% - jako platynowrażliwe (z nawrotem po 12 miesiącach od zakończenia terapii I linii) [18], [28].

Oszacowanie liczby pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny

W ramach analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) [64], we wskazaniu obejmującym zarówno chore z mutacjami *BRCA1/2* jak i bez mutacji, przedstawiono oszacowania liczebności populacji pacjentów wg. ekspertów, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczebność populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na pochodne platyny, oszacowana przez ekspertów ankietowanych przez AOTMiT na potrzeby analizy dla niraparybu – niezależnie od obecności lub nie mutacji *BRCA* [64].

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia [niraparyb] byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Zbigniew Kojs ówczesny Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	2000 tyś.* [Prawdopodobnie powinno być: 2 000]	2000 tyś.* [Prawdopodobnie powinno być: 2 000]	Okolo 1000 tyś.* [Prawdopodobnie powinno być: 1 000]
Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	400	800	Okolo 500-600 nowych przypadków rocznie Okolo 2 500 chorych rocznie (wszystkie chore <i>BRCA</i> + jak i bez mutacji)

*zgodnie danymi z oryginalnej tabeli przedstawionej w referencji, w której prawdopodobnie pojawił się błąd edytorski co do rzędu wielkości – prawdopodobnie przedstawione wartości powinny wynosić odpowiednio w poszczególnych kolumnach: 2 000, 2 000 i 1 000 pacjentów.

Powyższe dane wydają się być jednak niespójne, ponieważ:

- istnieją pewne rozbieżności pomiędzy oszacowaniem obu ekspertów;
- liczba nowych przypadków w ciągu roku jest równa lub wyższa od obecnej liczby chorych w Polsce, co wydaje się niemożliwe.

Zatem powyższe dane uznano za mało wiarygodne.

W ww. analizie weryfikacyjnej [64] liczbę chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*, na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej oszacowano na

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



około 1 000 chorych (w 1 roku refundacji niraparybu – szacunkowo 988 chorych, w 2 roku: 1 007 chorych, w 3 roku: 1 016 chorych).

Aktualne wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika w Polsce

Zakres wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka i raka nawrotowego określony na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ [54] i uchwał Rady NFZ [55], [56], [136] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących inhibitory PARP w leczeniu raka jajnika.

	Niraparyb	Olaparyb	Olaparyb	Olaparyb
	Rak nowo zdiagnozowany	Rak nawrotowy	Rak nowo zdiagnozowany	Rak nowo zdiagnozowany oraz rak nawrotowy
Dane NFZ				
2016	-	11	-	-
2017	-	215	-	-
2018	-	314	-	-
2019	-	423	-	-
2020	-	496	-	-
2021	-	?	?	1297
I poł. 2022	217	?	?	943
2022 (cały rok)	484	?	?	1 084+112

Podsumowując, rak jajnika jest jednym z najczęściej diagnozowanych kobiecych nowotworów i z uwagi na niekorzystne rokowanie znajduje się w czołówce najczęstszych przyczyn zgonów kobiet w Polsce.

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

2.7.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

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 [68]. 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 [68].

Tabela 10. Koszty bezpośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [68].

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

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

W analizie kosztów pośrednich związanych z nowotworem złośliwym jajnika uwzględniono 6 składowych: absenteizm chorych, prezenteizm chorych, absenteizm opiekunów nieformalnych, prezenteizm opiekunów nieformalnych, niepełnosprawność i przedwczesne zgony [68]. Zestawienie kosztów pośrednich w latach 2010-2014 zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Koszty pośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [68].

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

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

Nieobecność w pracy osób chorych na nowotwór złośliwy jajnika prowadziła do niewytworzenia produkcji, której wartość w latach 2010-2014 wzrosła do 98 577 240 w roku 2014. W przypadku prezenteizmu, wartość utraconej produktywności wynosiła w 2014 roku 21 764 498 zł, a więc obniżyła

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platinowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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) [68].

W zakresie wpływu diagnozy nowotworu złośliwego jajnika (C.56) na finanse publiczne w Raporcie [68] oceniano poniesione koszty związane z rentami, zasiłkami chorobowymi, świadczeniami rehabilitacyjnymi, rehabilitacją leczniczą, rentami socjalnymi, utraconymi dochodami z PIT, CIT, akcyzy, VAT, utraconymi składkami na ubezpieczenie społeczne oraz zdrowotne. We wszystkich analizowanych obszarach, za wyjątkiem utraconych dochodów CIT, koszty wzrosły w latach 2010-2014 (Tabela 12).

Tabela 12. Koszty w zakresie finansów publicznych poniesione w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [68].

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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

2.8. METODY LECZENIA NAWROTOWEGO RAKA JAJNIKA

Leczenie raka jajnika opiera się przede wszystkim na zastosowaniu zabiegu chirurgicznego oraz chemioterapii [4], [18]. Podejście terapeutyczne w raku jajnika powinno opierać się na założeniu, że spodziewany zysk w wyniku leczenia powinien zawsze przeważać nad przewidywanymi działaniami niepożądanymi [18]. **Z uwagi na populację rozpatrywaną w APD, w niniejszym rozdziale skupiono się na leczeniu nawrotowego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.**

Leczenie raka nawrotowego

Pomimo dużej wrażliwości raka jajnika na chemioterapię skojarzoną, opartą na pochodnej platyny i taksanie (po operacji cytoredukcyjnej), która jest standardem postępowania w pierwszej linii leczenia, u około 70% kobiet, u których rozpoznano zaawansowaną chorobę następuje nawrót raka jajnika [34], [37]. **Obecnie dostępne metody tylko w wyjątkowych przypadkach pozwalają na całkowite wyleczenie, dlatego nawrót raka jajnika traktuje się jako chorobę przewlekłą. Celem terapii jest wtedy łagodzenie objawów choroby oraz wydłużenie czasu do progresji lub kolejnej wznowy [18].**

Wtórny zabieg chirurgiczny można rozważyć w przypadku:

- wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii [28];
- braku płynu w jamie brzusznej [18], [28];
- potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany [28];
- dobrego stanu ogólnego [18], [28].

Istotny wpływ na wydłużenie przeżycia mają jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję [18], [28].

Wybór chemioterapii w II linii jest uzależniony od wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Kategorie chorych są wyznaczane na podstawie efektów leczenia I linii oraz w zależności od czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia I linii do nawrotu choroby [18], [28]. Jedynie w przypadku 3,7% pacjentek wznowa następuje po 60-120 miesiącach od zakończenia leczenia I linii [18].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 13. Kategorie chorych w zależności od wrażliwości na terapię pochodnymi platyny w leczeniu I linii oraz efekty terapii [18], [28].

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

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

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

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

U pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2* w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie ≥ 2 liniami chemioterapii można rozważyć zastosowanie rukaparybu (który aktualnie nie jest dostępny w Polsce) w monoterapii lub po 3 lub więcej liniach - monoterapii olaparybem [18], przy czym należy zaznaczyć, że przytoczone wytyczne praktyki klinicznej w Polsce pochodzą z 2017 roku i nie odzwierciedlają aktualnie zarejestrowanego wskazania dla rukaparybu [108] i olaparybu w Unii Europejskiej [2].

Chemioterapia w przypadku nawrotów u 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 konsolidującej wydłuża czas wolny od progresji choroby [18]. Niemniej jednak aktualnie w Polsce bewacyzumab jest refundowany jedynie u pacjentek z rakiem nowo-rozpoznanym, tj. niestosujących wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej; bewacyzumab można stosować w monoterapii, u pacjentek z obecnością zmian resztkowych po operacji cytoredukcyjnej a w skojarzeniu z olaparybem wyłącznie u chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) [71].

Dobór cytostatyków w zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia poprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny do wystąpienia nawrotu choroby, zgodnie z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (z 2017 roku), przedstawiono w poniższej tabeli.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 14. Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny a chemioterapia drugiej linii [18].

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

PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna.

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

Leczenie podtrzymujące raka nawrotowego, platynowrażliwego

Stosowanie leczenia podtrzymującego po chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest uzależnione od rodzaju uzyskanej odpowiedzi. W przypadku chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na schematy oparte na pochodnych platyny rekomendowane jest stosowanie inhibitorów PARP w ramach leczenia podtrzymującego [74], [18], [72], [78]-[79], [72], [75], [76], [80], [77]. **Do aktualnie zalecanych i zarejestrowanych inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u chorych z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny należą: olaparyb [2], niraparyb [111] i niedostępny w Polsce rukaparyb [108].** Jakkolwiek efekty stosowania inhibitorów PARP są szczególnie znamienne w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*, to również chore bez mutacji *BRCA* mutacji mogą odnosić istotne korzyści ze stosowania tej grupy leków.

Spośród ww. leków w Polsce w ramach leczenia podtrzymującego pacjentek z rakiem nawrotowym, platynowrażliwym po uzyskaniu odpowiedzi na pochodne platyny refundowany jest jak dotychczas jedynie olaparyb, a finansowane wskazanie ogranicza się tylko do chorych z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach *BRCA1/2*, co stanowi istotne ograniczenie. **Oznacza to, że pacjentki bez mutacji *BRCA1/2* nie otrzymują aktywnego leczenia podtrzymującego, a poddawane są jedynie obserwacji pod kątem wystąpienia kolejnego nawrotu choroby (strategia „watch and wait”) [18], [71].**

Stosowanie inhibitorów PARP w szerokiej populacji chorych z rakiem nawrotowym, niewyselekcjonowanych pod kątem mutacji *BRCA1/2* wiąże się ściśle ze zjawiskiem platynowrażliwości.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Platyna oraz jej pochodne powodują głównie wewnątrzniowe wiązania krzyżowe DNA na dużą skalę, które wymagają sprawnie funkcjonującego szlaku rekombinacji homologicznej do skutecznej naprawy. **Biorąc pod uwagę, że wrażliwość na pochodne platyny i wrażliwość na inhibitor PARP mogą zbiegać się na szlaku rekombinacji homologicznej uważa się, że wystąpienie wrażliwości na pochodne platyny jest również wskaźnikiem wrażliwości na inhibitory PARP.** Dane kliniczne potwierdzają hipotezę, że guzy wrażliwe na związki platyny są bardziej wrażliwe na inhibitory PARP niż nowotwory odporne na platynę. Tak więc, podczas gdy mutacje *BRCA* i niedobór rekombinacji homologicznej mogą stanowić biologiczne markery wrażliwości na inhibitory PARP, reakcja na platynę może być klinicznym wskaźnikiem wrażliwości na te związki. **Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne wskazują, że wrażliwość na inhibitor PARP może być determinowana nie tylko poprzez obecność mutacji *BRCA1/2* i zaburzenia rekombinacji homologicznej (HRR) ale może obejmować również niedobory i szlaki odpowiedzi na uszkodzenia DNA inne niż HRR.** Ponadto wykazano, że w 51% surowiczych raków jajnika o niskim stopniu zróżnicowania występuje upośledzony proces naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej [37].

2.8.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I 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.

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], [69].

Tabela 15. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [69].

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 16. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [69].

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

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

Tabela 17. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [69].

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

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

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

Tabela 18. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [70].

Kategoria chorych	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Nabłonkowe nowotwory jajnika i jajowodu		
Stopień FIGO I-IV	- Podmiotowe i przedmiotowe z badaniem ginekologicznym, badaniem <i>per rectum</i> oraz przezpochwowym USG	Co 3 mies. w pierwszych 2 latach; co 3-6 mies. w 3. roku, co 6 mies. do 5 lat, następnie co 12 mies.
	- Antygen CA125 - Badania obrazowe	- Po dyskusji z chorą, razem z badaniem - Jedynie w sytuacji wskazań klinicznych
	- Zalecana konsultacja genetyczna, jeżeli nie została wcześniej przeprowadzona	- W chwili rozpoczynania obserwacji lub powtórnie w momencie wystąpienia nowego zachorowania w rodzinie

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.50 [71], w celu monitorowania leczenia podtrzymującego olaparybem u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub rakiem otrzewnej z mutacją w genie *BRCA*, wykonywane są następujące badania:

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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

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

a ponadto:

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

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 lipca 2023 roku [71], 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 19. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i pierwotnego raka otrzewnej (C48), z podziałem na kategorię dostępności [71]

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
<p>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)</p>	<p>Rozpoznanie C56 <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, topotekan (doustnie; wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina</p>
	<p>Rozpoznanie C57 <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>Rozpoznanie C48 <u>Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej</u> bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, metotreksat, paklitaksel, topotekan (wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina, temozolomid (u dzieci do 18. roku życia), imatynib, sunitinib, sorafenib, leuprorelina (przestrzeń zaotrzewnowa w przypadku: agresywnego</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
<p>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii, Załącznik C.82.a.</p>	<p><i>naczyniakośluzaka (angiomyxoma agressivum) lub mięsaka podścieliskowego macy)</i></p> <p>Bewacyzumab</p> <p>Rozpoznanie: C56, C57.0, C57.4, C48.1, C48.2, C48.8</p> <p>W monoterapii:</p> <p>Leczenie trwa do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.</p> <p>Dla wszystkich wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> -stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po resekcji powyżej 1cm; -niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej; -stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>W skojarzeniu z olaparybem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stopień zaawansowania FIGO IV lub III, niezależnie od choroby resztkowej, wyłącznie u chorych z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i> lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), -niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej, -stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>Leczenie trwa do wyczerpania 22 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.</p>
<p>Leki stosowane w ramach programów lekowych (część B) [poziom refundacji 100%]</p> <p>Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C58)”</p>	<p>Skrótowe definicje wskazania objętego refundacją w ramach programu lekowego:</p> <p>Niraparyb w monoterapii - leczenie podtrzymujące zaawansowanego, nowo rozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z odpowiedzią na leczenie I linii pochodnymi platyny, u pacjentek z obecnością mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> lub z brakiem obecności mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD).</p> <p>Olaparyb w monoterapii - leczenie podtrzymujące zaawansowanego, nowo rozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z odpowiedzią na leczenie I linii pochodnymi platyny, u pacjentów z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi w genach <i>BRCA1/2</i>.</p> <p>Olaparyb w monoterapii – leczenie podtrzymujące nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z odpowiedzią na ostatnie leczenie pochodnymi platyny, u pacjentów z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi w genach <i>BRCA1/2</i> (germinalnymi lub somatycznymi).</p> <p>Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem – leczenie podtrzymujące nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u pacjentek z obecnością mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD).</p>

Aktualnie, olaparyb we wnioskowanej populacji pacjentek, tj. leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej bez mutacji BRCA1/2 (czy też niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*), nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

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

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

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leczenia nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej opublikowane po 2015 roku.

Tabela 20. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stan na czerwiec 2023).

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p>Polska</p> <p><i>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)</i></p>	<p>2017 [18]</p>	<p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%.</p> <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następowym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS (w Polsce obecnie bez publicznego źródła finansowania). Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.</p> <p>U chorych z podtypem nisko dojrzałego 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) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji.</p> <p>U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji <i>BRCA1/2</i>, zastosowanie niraparybu jako leczenie podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji (w momencie wydania wytycznych niraparyb był zarejestrowany w ww. wskazaniu jedynie w USA).</p> <p>W przypadku pozostałych pacjentek z rakiem nawrotowym, tj. bez mutacji <i>BRCA1/2</i> wytyczne nie odnoszą się do sposobów leczenia podtrzymującego; zatem pacjenci tacy poddawani są jedynie obserwacji (<i>watch and wait</i>).</p> <p>W wytycznych nie podano siły zaleceń jak i poziomu dowodów.</p>
<p>Polska</p> <p>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)</p>	<p>2016 [19]</p>	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika</p> <p>Kontrola po leczeniu oraz rozpoznawanie nawrotów</p> <p>Każda chora po zakończonym leczeniu raka jajnika powinna być poddana kontroli onkologicznej w ośrodku, w którym była leczona (przez okres 5 lat). Po tym czasie kontrolę może przejąć lekarz ginekolog. Badanie kontrolne polega na badaniu podmiotowym, wykonywaniu badania ginekologicznego oraz badania USG raz na 3 miesiące w ciągu 2 lat od zakończenia leczenia, a następnie raz na 6 miesięcy. W przypadku podejrzenia nawrotu należy ocenić stężenie CA 125, jeśli było podwyższone w czasie trwania choroby. Chore, u których rozpoznano nawrót, należy skierować do zespołu interdyscyplinarnego.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do postępowania farmakologicznego u chorych z nawrotowym rakiem jajnika.</p> <p>W wytycznych nie podano siły zaleceń jak i poziomu dowodów.</p>
<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>2021/2023 [74]</p>	<p>Wytyczne dla pacjentów z 2021 roku:</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA.



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p>		<p>W przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię nawrotowego raka jajnika, opartej na pochodnej platyny, terapia podtrzymująca jest opcją leczenia.</p> <p>Jeśli bewacyzumab został włączony schematu chemioterapii nawrotowej, może być kontynuowany jako terapia podtrzymująca. Jeśli nie stosowano wcześniej inhibitora PARP, leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP może być opcją i jest zalecane u pacjentów z mutacją BRCA. Po udanej chemioterapii w przypadku nawrotu raka terapia podtrzymująca inhibitorem PARP może być kontynuowana do momentu wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> - progresji; - nieakceptowanej toksyczności. <p>W wytycznych nie podano siły zaleceń jak i poziomu dowodów.</p> <p>Wytyczne z 2023 roku:</p> <p>W przypadku pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, w ramach leczenia podtrzymującego po zastosowaniu schematu chemioterapii opartym na pochodnej platyny zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w badaniach klinicznych lub w szczególnych okolicznościach: <p>- kontynuację terapii bewacyzumabem w przypadku gdy pacjentki wcześniej stosowały chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem; - zastosowanie inhibitorów PARP (o ile wcześniej nie były stosowane) w przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie po ostatnim schemacie opartym na pochodnej platyny (siła rekomendacji: 1 w przypadku pacjentek z mutacjami BRCA).</p> <p>Objaśnienie: Inhibitory PARP obejmują niraparyb, olaparyb lub rukaparyb, i są przeznaczone dla pacjentów z rakiem platynowrażliwym, którzy ukończyli dwie lub więcej linii terapii opartej na platynie. Olaparyb może być stosowany niezależnie od statusu BRCA (preferowany u osób z mutacją BRCA). Stosowanie niraparybu jest ograniczone do osób z patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją BRCA w linii zarodkowej. Rukaparyb jest ograniczony do stosowania w przypadku osób z patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją BRCA. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów PARP podczas leczenia podtrzymującego przez okres dłuższy niż 24 miesiące. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej takie leki lub po terapii bewacyzumabem, po której nastąpił nawrót choroby. Obecnie nie zaleca się leczenia skojarzonego bewacyzumabem/inhibitorami PARP w celu leczenia podtrzymującego po leczeniu nawrotu choroby.</p> <p>Siła rekomendacji: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie określono inaczej. Kategoria 1 – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody Kategoria 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje zgoda NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A - opierając się na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>Europa</p>		<p><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u></p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*.
 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i></p>	<p>2019 [78], aktualizacja 2022 [79]</p>	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią drugiego rzutu opartą na pochodnej platyny, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem okazały się korzystne w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi na leczenie guza i PFS, zatem mogą być zalecane (poziom dowodów: I, siła rekomendacji; A, konsensus: 100%).</p> <p>Inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb i rukaparyb) stosowane jako leczenie podtrzymujące po odpowiedzi na drugą lub dalszą linię leczenia opartego na pochodnej platyny wykazały korzyści w odniesieniu do PFS i mogą być zalecane. Korzyści są największe, ale nie ograniczają się do pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> (poziom dowodów: I, siła rekomendacji; A, konsensus: 100%).</p> <p>W momencie publikacji wytycznych istniały trzy inhibitory PARP zatwierdzone do leczenia raka jajnika wrażliwego na pochodne platyny.</p> <p>Leczenie podtrzymujące olaparybem po chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> doprowadziło do wydłużenia PFS w badaniu Study 19 i badaniu SOLO2. W badaniu Study 19 pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i> również odnieśli istotną korzyść w zakresie PFS. W badaniu Study 19 nie odnotowano znaczącej korzyści w zakresie OS. W tym badaniu 11% pacjentów pozostawało na leczeniu przez ponad 6 lat bez objawów progresji. Dane OS dla SOLO2 nie są jeszcze dojrzałe. Badanie NOVA z podtrzymującym leczeniem niraparybem wykazało poprawę mediany PFS zarówno w przypadku raka jajnika z mutacją w linii zarodkowej <i>BRCA</i>, jak i <i>BRCA</i> bez mutacji w linii zarodkowej. Ta ostatnia grupa obejmowała pacjentów z somatyczną mutacją <i>BRCA</i> lub <i>BRCA</i> typu dzikiego (wt). W badaniu ARIEL3 rukaparyb podany po odpowiedzi na terapię opartą na pochodnych platyny dał podobne wyniki u pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i> (mutacje germinalne lub somatyczne), jak i w ogólnej populacji pacjentów z rakiem o wysokim stopniu złośliwości. Zarówno badania NOVA, jak i ARIEL3 obejmowały badanie guza pod kątem HRD (niedoboru rekombinacji homologicznej), ale żadne z nich nie było w stanie wykluczyć korzyści ze stosowania inhibitorów PARP u pacjentów z ujemnym wynikiem HRD; skala korzyści w przypadku każdego z tych inhibitorów PARP była największa u pacjentów z mutacją <i>BRCA</i>, a najmniejsza u pacjentów z ujemnym wynikiem HRD.</p> <p>Aktualizacja:</p> <p>Leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) po odpowiedzi na terapię opartą na związkach platyny u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu <i>BRCA</i> [poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A].</p> <p>U pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją <i>BRCA</i>, które nie mogą otrzymać terapii opartej na pochodnych platyny, opcją jest monoterapia rukaparybem [poziom dowodów III, siła rekomendacji: A].</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> I - dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II - małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością III - badania prospektywne kohortowe IV - badania retrospektywne, kohortowe lub kliniczno-kontrolne V - badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów <p>Kategorie (siła) rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>B - silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</p> <p>C - niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzeniami niepożądanymi, kosztami), opcjonalnie rekomendowany</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym skutkom, generalnie niezalecane</p> <p>E - mocne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym skutkom, nigdy nie zalecane</p>
<p>Stany Zjednoczone</p> <p><i>National Cancer Institute (NCI)</i></p>	<p>2022 [75]</p>	<p><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u></p> <p>Badanie GOG-0213 [NCT00565851] oceniało zarówno rolę chirurgicznego zmniejszenia masy guza, jak i dodania do indukcji i leczenia podtrzymującego bewacyzumabu u kobiet z platynowrażliwymi nawrotami raka jajnika [Poziom dowodów: A1]</p> <ul style="list-style-type: none"> OS nie różnił się istotnie: 37,3 miesiąca (95% CI, 32,6; 39,7) w porównaniu z 42,2 miesiąca (95% CI, 37,7; 46,2); drugorzędowy punkt końcowy tj. mediana PFS była istotnie dłuższa na korzyść dodania bewacyzumabu: 10,4 miesiąca (95% CI, 9,7; 11) w porównaniu do samej chemioterapii vs 13,8 miesiąca (95% CI, 13,0; 14,7); bewacyzumab (15 mg/kg co 3 tygodnie) z chemioterapią i jego stosowanie w leczeniu podtrzymującym doprowadziło do zwiększenia liczby działań/zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 (8% dla samej chemioterapii vs 30%), w tym jakiegokolwiek krwawienia (12% vs 42%) oraz jakiegokolwiek nadciśnienia (3% vs 41%). <p>Inhibitory PARP</p> <p>PARP to rodzina enzymów zaangażowanych w naprawę pęknięć jednoniciowych DNA przez wycinanie zasad azotowych. U pacjentów z niedoborem rekombinacji homologicznej, w tym u pacjentów z mutacjami germinacyjnymi <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> (<i>gBRCA</i>) lub z guzami z niedoborem rekombinacji homologicznej innych niż mutacje <i>BRCA</i>, hamowanie PARP powoduje powstawanie dwuniciowych pęknięć DNA. Mechanizmy naprawy ludzkiego DNA w dużej mierze wymagają obecności jednej nienaruszonej kopii genu; w przypadku występowania dwuniciowych pęknięć, komórki kierowane są zazwyczaj na drogę programowanej śmierci. Ta podatność komórek z niedoborem <i>BRCA</i> lub komórek z mutacją <i>BRCA</i> na hamowanie PARP była bodźcem do klinicznego rozwoju tej klasy środków. Wrażliwość na związki platyny jest cechą niedoboru rekombinacji homologicznej zatem oczekuje się, że populacja pacjentów wrażliwych na pochodne platyny będzie miała jednocześnie deficyty rekombinacji homologicznej i najprawdopodobniej odniesie korzyść z hamowania PARP. Badania kliniczne z olaparybem trwają od 2005 roku, kiedy do badania I fazy włączono kobiety z rakiem jajnika, które były nosicielkami mutacji <i>BRCA</i>. Ze względu na obiektywne odpowiedzi w tym wstępnym badaniu, efekty stosowania olaparybu, a następnie rukaparybu i niraparybu były oceniane u pacjentów po kilku liniach leczenia, pod kątem ryzyka nawrotu. Na podstawie tych badań olaparyb, a następnie rukaparyb i niraparyb uzyskały rejestrację w terapii raka jajnika.</p> <p>Olaparyb – leczenie podtrzymujące</p> <p>W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu fazy II oceniającym efekty leczenia podtrzymującego olaparybem, kwalifikowano pacjentki z wrażliwym na pochodne platyny surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania olaparybu (400 mg dwa razy dziennie) lub placebo. Posiadanie mutacji <i>gBRCA1</i> lub <i>gBRCA2</i> nie było wymagane do kwalifikacji; jednak 23% pacjentów w grupie eksperymentalnej i 22% pacjentów w grupie placebo miało znaną mutację <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. W badaniu raportowano wyniki jak poniżej [poziom dowodów: B1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana PFS wyniosła 8,4 miesiąca u pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z 4,8 miesiąca u pacjentów w ramieniu placebo (HR 0,35; 95% CI 0,25–0,49; p < 0,001);

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> OS nie różnił się między obiema grupami, jak zauważono w zaktualizowanym raporcie; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie olaparybu były nudności, zmęczenie, wymioty i niedokrwistość. <p>Tabletki olaparybu (w przeciwieństwie do poprzedniego preparatu w postaci kapsułek) poddano ocenie w randomizowanym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo - SOLO2 (NCT01874353), u pacjentów z rakiem surowiczym lub endometrioidalnym o wysokim stopniu złośliwości, platynowrażliwym z mutacjami <i>BRCA1/2</i>. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do olaparybu w dawce 150 mg dwa razy dziennie lub placebo.</p> <p>W badaniu raportowano wyniki jak poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik dla tego punktu końcowego w przypadku podawania olaparybu (19,1 miesiąca [95% CI, 16,3; 25,7]) w porównaniu z placebo (5,5 miesiąca [zakres 5,2–5,8 miesiąca]; HR=0,30 [95% CI, 0,22; 0,41]; $p < 0,0001$); poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% pacjentów, którzy otrzymywali olaparyb i u 8%, którzy otrzymywali placebo. Zdarzenia niepożądane obejmowały głównie anemię, ból brzucha i niedrożność jelit; w badaniu przeprowadzono kompleksową ocenę pomiarów jakości życia związanej ze zdrowiem u pacjentów, którzy otrzymywali olaparyb, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo; czas bez istotnych objawów toksyczności i PFS skorygowany o jakość życia był dłuższy w przypadku pacjentów leczonych olaparybem. <p style="text-align: center;">Rukaparyb – leczenie podtrzymujące</p> <p>Rukaparyb był oceniany jako terapia podtrzymująca po odpowiedzi na terapię pochodną platyny w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (ARIEL3 [NCT01968213]). Kwalifikowani do badania pacjenci mieli raka o wysokim stopniu złośliwości, byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami farmakoterapii zawierającymi platynę i uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na ostatni schemat leczenia zawierający platynę; 375 pacjentów otrzymywało rukaparyb, a 189 pacjentów otrzymywało placebo [poziom dowodów: B1].</p> <p>W badaniu raportowano wyniki jak poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, o których wiadomo było, że mają szkodliwe mutacje germinalne lub somatyczne <i>BRCA</i>: PFS wyniósł 16,6 miesiąca w grupie rukaparybu (95% CI 13,4; 22,9) w porównaniu z 5,4 miesiąca w grupie placebo (95% CI 3,4; 6,7; HR=0,23; 95% CI, 0,16; 0,34; $p < 0,0001$); pacjenci z niedoborami rekombinacji homologicznej: PFS 13,6 miesiąca w grupie rukaparybu (95% CI 10,9; 16,2) vs. 5,4 miesiąca w grupie placebo (95% CI 5,1; 5,6; HR=0,32; 95% CI 0,24; 0,42; $p < 0,00011$); populacja oceniana zgodnie z intencją leczenia (wyniki obliczane zgodnie z ITT): PFS 10,8 miesiąca w grupie rukaparybu (95% CI 8,3; 11,4) w porównaniu z 5,4 miesiąca w grupie placebo (95% CI 5,3; 5,5; HR=0,24; $p < 0,0001$). <p style="text-align: center;">Niraparyb – leczenie podtrzymujące</p> <p>Niraparyb oceniano w podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z udziałem 533 pacjentów z platynowrażliwym, głównie surowiczym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości; pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do leczenia podtrzymującego niraparybem lub placebo [poziom dowodów: B1]. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od obecności lub braku germinalnej mutacji <i>BRCA</i> (<i>gBRCA</i>) lub niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) bez mutacji <i>BRCA</i> lub braku HRD bez mutacji <i>BRCA</i>. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali niraparyb, stwierdzono znacznie dłuższą medianę czasu PFS w porównaniu z placebo. W zależności od rozpatrywanej ze względu na status <i>BRCA</i>/HRD subpopulacji, wyniki wahały się od:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR=0,27 dla pacjentów z <i>gBRCA</i> (21,0 miesiąca vs. 5,5 miesiąca);

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>- HR=0,38 dla pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>, z niedoborem rekombinacji homologicznej (12,9 miesiąca vs 3,8 miesiąca); - HR=0,45 dla subpopulacji bez mutacji <i>gBRCA</i> i bez niedoboru rekombinacji homologicznej (9,3 miesiąca vs 3,9 miesiąca). Stwierdzono występowanie zgonów podczas badania w przypadku 16,1% pacjentów otrzymujących niraparyb i 19,3% pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>Poziom dowodów: A1 – Randomizowane badania kliniczne (podwójnie zaślepienie lub nie) oceniające przeżycie całkowite, całkowite przeżycie od określonego czasu, śmiertelność całkowitą lub śmiertelność z określonej przyczyny. B1 - Randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie lub nie) z oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, przeżycia wolnego od choroby lub różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby.</p>
<p>Wielka Brytania</p> <p><i>British Gynaecological Cancer Society (BGCS)</i></p>	<p>2017 [73]</p>	<p>Kobiety z HGSC lub endometrioidalnym rakiem jajnika o stopniu zróżnicowania G3 mają >10% ryzyko mutacji genu <i>BRCA</i> i należy im zaoferować poradnictwo i badania w zakresie genetyki klinicznej (stopień zaleceń: C)</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u> Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii stosowanej w leczeniu nawrotu u pacjentów wrażliwych na pochodne platyny i później jako leczenie podtrzymujące wydłuża PFS w porównaniu z samą kombinacją karboplatyna/gemcytabina.</p> <p>Leczenie inhibitorem PARP może zapewnić dłuższą remisję i odpowiedź u niektórych nosicieli mutacji <i>BRCA</i>. Olaparyb jest opcją leczenia kobiet z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, u których występują mutacje <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> i u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą o pochodne platyny, jeśli przeszły 3 lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie.</p> <p>Siła (stopnie) dowodów/zaleceń: A - Co najmniej jedna meta-analiza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub systematyczny przegląd badań RCT lub zbioru badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio odnoszący się do populacji pacjentów i wykazujący spójność wyników. B - Dowody z badań poziomu 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane z badań poziomu 1. C - Dowody z badań poziomu 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++. D - Dowody z badań poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+.</p>
<p>Kanada</p> <p>Cancer Care Ontario (CCO)</p>	<p>2017 [77]</p>	<p><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u> - terapie celowane – bewacyzumab w kombinacji z chemioterapią, a następnie bewacyzumab w terapii podtrzymującej; cediranib – w czasie chemioterapii i terapii podtrzymującej; - w ramach terapii podtrzymującej – inhibitory PARP (olaparyb), u chorych z dziedziczną lub somatyczną mutacją genu <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, po chemioterapii opartej na związkach platyny; niraparyb – u pacjentek z dzikim typem <i>BRCA</i>, po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p>W wytycznych nie podano siły zaleceń jak i definicji poziomu dowodów.</p>
<p>Hiszpania</p>	<p>2020 [72]</p>	<p><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u></p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*.
 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p><i>Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)</i></p>		<p>Trzy inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb i rukaparyb) wykazały korzyści w PFS, gdy były stosowane w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów po odpowiedzi na terapię opartą na pochodnej platyny w nawrotowym raku jajnika. Skala korzyści jest większa, ale nie ograniczona, do pacjentów z mutacją <i>BRCA</i>. U pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> leczenie podtrzymujące olaparybem poprawia PFS (HR=0,30) i OS (HR=0,74), przy poprawie mediany OS o 12,9 miesiąca w porównaniu z placebo. Niraparyb i rukaparyb również wykazały pozytywne wyniki w badaniach II fazy, nie tylko u pacjentów z mutacją <i>BRCA</i>, ale także u pacjentów z <i>BRCA</i> typu dzikiego (wt), niezależnie od statusu rekombinacji homologicznej [siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A].</p> <p style="text-align: center;">Siła rekomendacji: A – silne dowody na poparcie zastosowania B – umiarkowane dowody na poparcie zastosowania C – słabe dowody na poparcie zastosowania D – umiarkowane dowody przeciwko zastosowaniu E – silne dowody przeciwko zastosowaniu</p> <p style="text-align: center;">Jakość dowodów: I – dane z co najmniej jednego badania RCT II - dane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego (preferowana liczba ośrodków uczestniczących w badaniu >1), z wielu serii czasowych, silne dowody z eksperymentów/badań niekontrolowanych III – opinie ekspertów/autorytetów, w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów</p>
<p>Stany Zjednoczone <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i></p>	<p>2020 [76] + szybka aktualizacja w 2022 roku</p>	<p style="text-align: center;"><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u></p> <p>Leczenie inhibitorami PARP powinno być oferowane pacjentom z nawrotowym rakiem jajnika, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitora PARP i mają patogenne lub somatyczne warianty w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. Opcje farmakoterapii obejmują następujące schematy: olaparyb 300 mg co 12 godzin; rukaparyb 600 mg co 12 godzin; niraparyb 200-300 mg raz na dobę. (Rodzaj: oparty na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad działaniami niepożądanymi; jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna)</p> <p>Objaśnienie: W czterech badaniach oceniano skuteczność terapii podtrzymującej inhibitorami PARP w nawrotowym, platynowrażliwym raku jajnika i stosowanie wszystkich tych leków wiązało się z poprawą PFS. We wszystkich badaniach u pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> (germinalną/somatyczną; g/s) odnotowano największą poprawę kliniczną. W momencie opracowywania wytycznych przedstawiono wyniki OS z badania SOLO2, w którym oceniano efektywność monoterapii olaparybem u pacjentów z platynowrażliwym, nawracającym, rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami g/<i>sBRCA1/2</i>, którzy otrzymali ≥ 2 linie chemioterapii. Wstępnie zaplanowana, końcowa analiza OS (przy dojrzałości danych wynoszącej 61%) wykazała, że zastosowanie olaparybu wydłużyło OS o około 13 miesięcy w porównaniu z placebo (38,8 vs 51,7 miesiąca; HR=0,74, 95% CI, 0,54; 1,00; p = 0,054) w całej populacji a także wydłużyło OS o 15 miesięcy dla olaparybu w porównaniu z placebo (37,4 v 52,4 miesiąca; HR=0,71; 95% CI, 0,52; 0,97; p = 0,031) we wcześniej określonej analizie wrażliwości z uwzględnieniem pacjentów z mutacją germinalną <i>BRCA</i>.</p> <p>Monoterapia inhibitorami PARP powinna być oferowana pacjentom z nawrotem raka jajnika, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitora PARP i w przypadku których guz wykazuje niestabilność genomową, określoną przez Myriad myChoice CDx, i nie nastąpił nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii opartej na pochodnej platyny.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji BRCA.



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>(Typ: dowody korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: wysoka).</p> <p>Inhibitory PARP nie są zalecane w leczeniu BRCAwt lub nawracających raków jajnika opornych na pochodne platyny. (Rodzaj: oparte na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Inhibitory PARP nie są zalecane do stosowania w połączeniu z chemioterapią, innymi celowanymi środkami lub środkami immunoonkologicznymi poza badaniami klinicznymi, zatem zachęca się pacjentów do udziału w takich badaniach. (Rodzaj: nieformalny konsensus, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: umiarkowana).</p> <p>Szybka aktualizacja w 2022 roku: Leczenie podtrzymujące w postaci monoterapii inhibitorami PARP (druga lub dalsza linia leczenia) może być oferowane pacjentom z rakiem jajnika, którzy nie otrzymali jeszcze inhibitorów PARP i którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie niezależnie od statusu mutacji BRCA; leczenie jest kontynuowane do progresji choroby lub toksyczności pomimo redukcji dawki. Opcje obejmują: olaparyb 300 mg co 12 godzin, rukaparyb 600 mg co 12 godzin lub niraparyb 200-300 mg raz na dobę. W leczeniu podtrzymującym niraparybem u pacjentów bez mutacji germinacyjnej lub somatycznej genu BRCA powinno rozważyć się potencjalną korzyść w zakresie PFS w stosunku do możliwego skrócenia czasu przeżycia całkowitego.</p> <p>Monoterapii inhibitorami PARP nie należy rutynowo oferować pacjentom w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika. Dowody dotyczące stosowania inhibitorów PARP w tym wskazaniu ewoluują. Każda decyzja o kontynuowaniu leczenia inhibitorami PARP w wybranych populacjach (mutacja BRCA, brak wcześniejszego stosowania PARP, platynowrażliwość, zaawansowane linie leczenia) powinna opierać się na indywidualnej ocenie pacjenta i lekarza dotyczącej ryzyka, korzyści i preferencji.</p> <p>Monoterapia inhibitorami PARP nie jest zalecana w leczeniu pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika z BRCAwt lub opornym na platynę.</p> <p>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</p> <p>Siła zalecenia (rekomendacji): wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; umiarkowana – nie podano definicji; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta.</p>
<p>Szkocja</p> <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</p>	<p>2018 [80]</p>	<p><u>Leczenie podtrzymujące pacjentów z rakiem nawrotowym</u></p> <p>Badania nad inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) wykazały korzyści pod postacią wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na pochodne platyny.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p style="text-align: center;">Rekomendacje:</p> <p>Należy rozważyć monoterapię olaparybem w leczeniu podtrzymującym po odpowiedzi na pochodne platyny u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na pochodne platyny z mutacją <i>BRCA</i> (stopień rekomendacji: A*).</p> <p>Należy rozważyć monoterapię niraparybem w leczeniu podtrzymującym po odpowiedzi na pochodne platyny u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę, z mutacją <i>BRCA</i> (stopień rekomendacji: A*).</p> <p style="text-align: center;">*stopień rekomendacji A:</p> <p style="text-align: center;"><i>Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</i></p>

BRAwt – gen *BRCA* typu dzikiego; g*BRCA* – germinalne mutacje *BRCA*; HRD – niedobór rekombinacji homologicznej; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu.

Podsumowanie wytycznych odnoszących się do leczenia podtrzymującego nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej

W leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wytyczne rekomendują:

- dodanie bewacyzumabu do chemioterapii, z następowym podawaniem tego leku w monoterapii [18], [72], [78]-[79], [74] jednakże stosowanie bewacyzumabu w ramach leczenia podtrzymującego nie jest uzależnione od odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem pochodnej platyny;
- **stosowanie inhibitorów PARP [74] u chorych z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, szczególnie w populacji pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* (olaparybu [18], [72], [78]-[79], [72], [75], [76], [80], [77] niraparybu [18], [78]-[79], [72], [75], [76], [80], [77], rukaparybu [78]-[79], [72], [75], [76]), w której korzyści ze stosowania tych leków są największe; niemniej jednak nie ograniczają się do pacjentów z mutacją *BRCA*, tj. mogą być stosowane również niezależnie od statusu *BRCA* [78]-[79], [72], [77];**
- w wytycznych [76] zaznaczono, że inhibitory PARP nie są zalecane w leczeniu *BRCA*wt lub nawracających raków jajnika opornych na pochodne platyny.

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

Leczenie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny; **wciąż poszukuje się nowych leków o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa, w jak najmniejszym stopniu wpływających na obniżenie jakości życia.**

Aktualnie wciąż pozostaje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze, z którymi borykają się chorzy oraz ich rodziny:

- około 70% pacjentek z rakiem jajnika doświadcza nawrotu choroby; u osób z zaawansowanym rakiem jajnika czas do progresji zasadniczo skraca się wraz z terapiami kolejnych linii, a ponadto stosowane leczenie wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych działań niepożądanych, które mogą dodatkowo ograniczać możliwość zastosowania innych opcji terapeutycznych, **stąd też istnieje silna potrzeba zapewnienia od początkowych etapów leczenia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii;**

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- obowiązujący program lekowy B.50 pt. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” dopuszcza stosowanie inhibitora PARP, olaparybu w raku nawrotowym, platynowrażliwym, jedynie w subpopulacji z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalnymi lub somatycznymi), **niemniej jednak zarejestrowane wskazanie dla olaparybu w przypadku raka nawrotowego jest szersze i obejmuje pacjentów bez względu na status *BRCA1/2*; zatem wysoki odsetek chorych z rakiem nawrotowym jest aktualnie pozbawiony dostępu do skutecznego leczenia podtrzymującego;**
- regularne infuzje dożylnie, stosowane w większości schematów leczenia indukującego remisję wymagają konieczności wielu wizyt lekarskich oraz podania w warunkach szpitalnych. **Ważna jest więc poprawa komfortu terapii – wprowadzenie dogodnej formy podania, np. w postaci tabletek, charakteryzującej się dobrą tolerancją, niekumulującą się, niską toksycznością, pozwoliłoby na złagodzenie negatywnych dla pacjentów konsekwencji farmakoterapii.**

W związku ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem w przypadku nawrotowego, niskozróżnicowanego raka jajnika, jajowodu lub raka otrzewnej bez mutacji *BRCA*, istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznego leczenia podtrzymującego w tej populacji pacjentek.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

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

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

Zgodnie informacjami zawartymi w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [2], olaparyb w postaci tabletek powlekanych wskazany jest do stosowania w monoterapii w leczeniu pacjentów z różnymi rakami: rakiem jajnika, jajowodu, otrzewnej, piersi, gruczolakorakiem trzustki oraz rakiem gruczołu krokowego. Ponadto olaparyb można stosować w terapii skojarzonej z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika.

Zestawienie zarejestrowanych aktualnie przez EMA wskazań dla olaparybu w postaci tabletek powlekanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Zarejestrowane wskazania dla stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych, zgodnie z ChPL Lynparza® [2].

Jednostka chorobowa	Treść zarejestrowanego wskazania
<p>Rak jajnika – olaparyb w monoterapii</p>	<p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.
<p>Rak jajnika – olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem</p>	<p>Produkt Lynparza® w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o 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</i>, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu
<p>Rak piersi – olaparyb w monoterapii</p>	<p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Jednostka chorobowa	Treść zarejestrowanego wskazania
	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.
Gruzołakorak trzustki – olaparyb w monoterapii	Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakorakiem 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.
Rak gruczołu krokowego – olaparyb w monoterapii	Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>, mCRPC) 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. • w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie

Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku leczenia podtrzymującego platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji *BRCA1/2* przed zastosowaniem olaparybu w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego [2].

Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla olaparybu jest zawężone względem zarejestrowanego do pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA 1/lub BRCA2*, co wynika z faktu, że w populacji chorych z mutacjami *BRCA1/2* olaparyb jest już aktualnie refundowany. Wnioskowane wskazanie stanowi zatem rozszerzenie refundowanego aktualnie wskazania dla olaparybu, do pełnej treści zarejestrowanego wskazania w nawrotowym raku jajnika.

Dawkowanie olaparybu i czas trwania terapii

Zalecana dawka olaparybu w monoterapii 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 tabletka 100 mg. W celu opanowania działań niepożądanych można rozważyć redukcję dawkowania, zgodnie z zaleceniami opisanymi w ChPL Lynparza® [2]. Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie olaparybem nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie

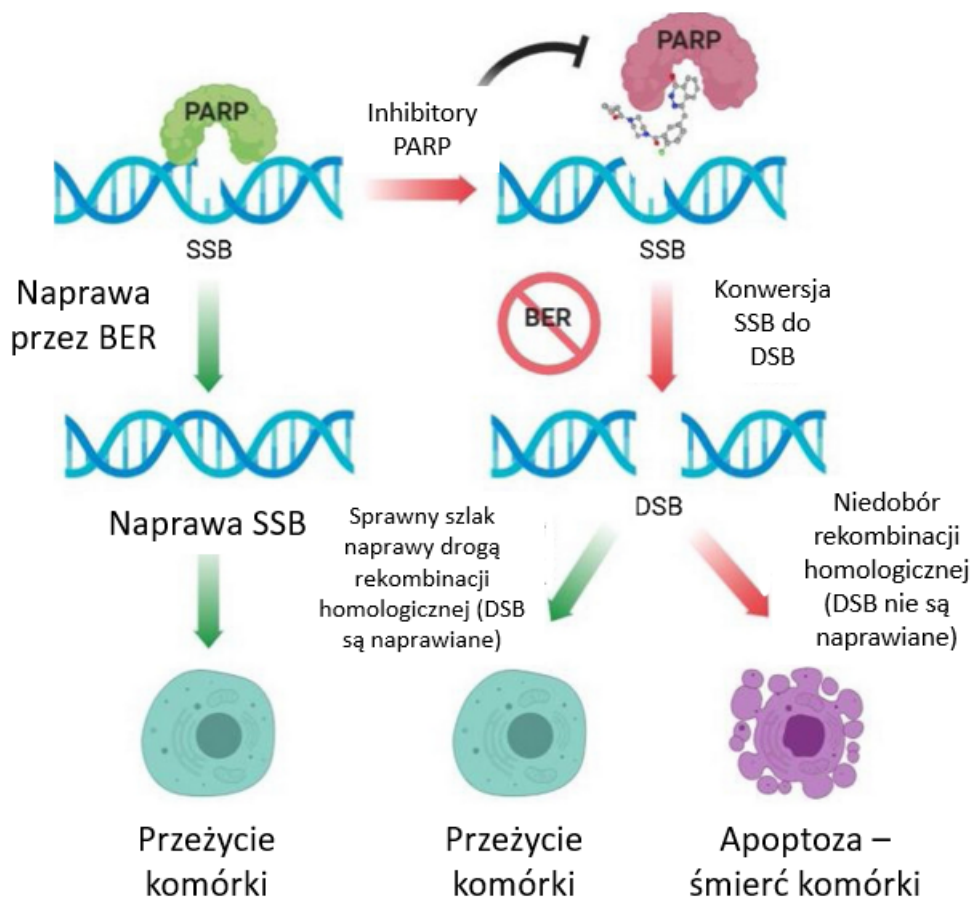
zawierającym pochodne platyny. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [2].

Olaparyb – mechanizm działania

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

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten zostaje zablokowany na DNA, co hamuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR (w tym *BRCA1* lub 2), pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców, co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione [2], [85]. **Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych [2].**

Zatem platynowrażliwość w przypadku raka jajnika wskazuje na występowanie zaburzeń szlaku HRR i tym samym na wrażliwość na terapię olaparybem.



Rysunek 6. Schemat przedstawiający mechanizm działania inhibitorów PARP. SSB - endogenne pęknięcia pojedynczej nici DNA; BER - zależny od PARP szlak naprawy przez wycięcie zasady; DSB – dwuniciowe pęknięcia DNA. Opracowane na podstawie referencji [85].

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej bez mutacji *BRCA1/2*

Głównymi badaniami klinicznymi, w których oceniano efektywność stosowania olaparybu w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA1* i *BRCA2*, było randomizowane badanie STUDY-19 [2], [88]-[90] (olaparyb w postaci kapsułek) oraz jednoramienne badanie OPINION [2], [91], [92] (olaparyb w postaci tabletek powlekanych).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w populacji pacjentek z rakiem nawrotowym platynowrażliwym – badanie STUDY-19 [2], [88]-[90]

Badanie o akronimie STUDY-19 było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci kapsułek twardych w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, które uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Do badania zrekrutowano łącznie 265 chorych; do grupy stosującej olaparyb w postaci kapsułek (400 mg 2x dziennie, do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowanej toksyczności) zrandomizowano 136 pacjentek natomiast do grupy stosującej placebo 129 chorych. Z uwagi na to, że do badania rekrutowano pacjentki niezależnie od obecności mutacji *BRCA1/2*, poniżej przedstawiono jedynie wyniki subanalizy z zakresu skuteczności w podgrupie chorych bez mutacji *BRCA1/2*.

Olaparyb w postaci kapsułek vs tabletek

W badaniu STUDY-19 olaparyb stosowano w postaci kapsułek. W tej formie farmaceutycznej olaparyb został dopuszczony do obrotu po raz pierwszy na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2014 roku, do stosowania w monoterapii, we wskazaniu obejmującym leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. W tym samym czasie lek został również zarejestrowany w USA, przez Agencję FDA w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA* (patogenną lub prawdopodobnie patogenną), które były wcześniej leczone trzema lub więcej liniami chemioterapii [82]. Następnie została opracowana i wprowadzona zarejestrowana nowa postać farmaceutyczna olaparybu – tabletki powlekane, w związku z czym olaparyb w kapsułkach twardych został wycofany z obrotu (w tym w Polsce), w celu uniknięcia potencjalnych błędów, wynikających z różnic w dawkowaniu obu postaci farmaceutycznych [83], [84].

Zastosowanie olaparybu postaci tabletek powlekanych, możliwych do przyjmowania niezależnie od posiłków, w porównaniu z kapsułkami twardymi, zmniejszyło 4-krotnie liczbę przyjmowanych tabletek (z 16 do 4), co było dogodniejsze dla pacjentek i zwiększało potencjalnie stosowanie się do zaleceń wynikających z dawkowania.

Kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych; ekwiwalentem olaparybu w

postaci kapsułek twardych w dawce 400 mg/dobę jest dawkowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w dawce 300 mg/2x dobę.

Zarówno polska AOTMiT jak i brytyjska agencja NICE uznały, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek (w dawce 400 mg/2x dobę) i tabletek powlekanych (w dawce 300 mg/2x dobę) jest taka sama [113], [123]. Zatem można założyć, że badania dla olaparybu w postaci kapsułek są również reprezentatywne dla olaparybu w postaci tabletek.

W badaniu STUDY-19 odnotowano istotne korzyści ze stosowania olaparybu w postaci wydłużenia wskaźników przeżycia (tj. przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej), która były najwyższe w subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2*. **Niemniej jednak korzyści kliniczne obserwowano również u pacjentów z *BRCA1/2* typu dzikiego/wariantami o niepewnym znaczeniu (*BRCA1/2* wt/VUS), choć były one mniej wyraźne.**

W badaniu STUDY-19 wykazano, że stosowanie olaparybu w postaci kapsułek w porównaniu do placebo wiąże się z istotnym/istotną statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 1,9 miesiąca – redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46%; HR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,85], p=0,00745;
- wydłużeniem mediany czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 6 miesięcy – redukcja ryzyka kolejnej pierwszej terapii przeciwnowotworowej o 55% [HR=0,45; 95% CI: 0,30; 0,66; p=0,00006],
- wydłużeniem mediany czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 2,3 miesiąca – redukcja ryzyka drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 37% [HR=0,63 [95% CI: 0,43; 0,94, p=0,023],

w subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA* [2], [88]-[90].

Finalna analiza wyników badania STUDY-19 wykazała, że olaparyb nie wpływa istotnie na przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* (HR=0,84 [0,57; 1,25]).

Dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjentów (PRO) w ogólnej populacji pacjentek, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, wskazują na brak różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi olaparybem a placebo ocenianej jako odsetki poprawy i pogorszenia we wskaźniku TOI i całkowitym wyniku punktacji FACT-O [2].

Na podstawie długofalowej obserwacji, której mediana wynosiła 6,5 roku w badaniu Study19 olaparyb ma dobrze scharakteryzowany profil bezpieczeństwa w ogólnej populacji pacjentek, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wiązało się najczęściej z wystąpieniem nudności, zmęczenia, wymiotów oraz anemii. W większości przypadków zdarzenia niepożądane występowały głównie w czasie pierwszych 4-8 tygodni leczenia, cechowały się ≤ 2 . stopniem nasilenia, były przemijające i odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia wspomagającego/objawowego [88], [89], [90].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w raku nawrotowym, palatynowrażliwym – badanie OPINION [91]-[92]

W otwartym, jednoramiennym badaniu fazy IIIB o akronimie OPINION uczestniczyli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym, rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą o pochodne platyny, bez germinalnych mutacji *BRCA1/2*. Pacjenci stosowali olaparyb w postaci tabletek powlekanych, w dawce 300 mg/2x dobę. Ogółem do badania zakwalifikowano 264 pacjentów (94,6%) na podstawie badania krwi lub śliny, którzy nie mieli patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej germinalnej mutacji *BRCA* (bez *gBRCAm*); 15 pacjentów (5,4%) miało niepotwierdzony status mutacji *gBRCA* (14 zostało włączonych do badania na podstawie ujemnego wyniku badania *BRCA* z guza, a w przypadku jednego pacjenta stwierdzono brak ważnych danych co stanowiło istotne odstępstwo od protokołu badania). Większość pacjentów ($n = 241$; 86,4%) została zakwalifikowana do badania na podstawie wyników lokalnego testu na obecność *gBRCA*, pozostali ($n = 38$; 13,6%) na podstawie centralnego testu BRACAnalysis CDx[®] przeprowadzonego przez Myriad Genetics [91]-[92].

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe wyniki z pierwotnej analizy danych, zbieranych do października 2020 roku.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji *BRCA1/2* [91] (dane zbierane do 20.10.2020 roku).

Status mutacji <i>BRCA</i>	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI]
PFS	
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	9,2 [7,6; 10,9]
Pacjenci HRD-pozytywni, bez mutacji somatycznych <i>BRCA</i>, mediana [miesiące]	9,7 [8,1; 13,6]
Pacjenci HRD-negatywni	7,3 [5,5; 9,0]
TFST (czas do pierwszej kolejnej terapii)	
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	13,9 [11,5; 16,4]

HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Wykazano, że stosowanie olaparybu w ogólnej populacji pacjentów bez mutacji germinalnych *BRCA* pozwoliło na osiągnięcie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS), którego mediana wynosiła 9,2 miesiąca, a czas do pierwszej kolejnej terapii wynosił 13,9 miesiąca, zatem wyniki były ogólnie spójne lub nieco lepsze **w porównaniu z wynikami badania STUDY-19**.

Podsumowując, terapia podtrzymująca olaparybem stosowanym w leczeniu u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem bez mutacji *BRCA1/2*, w porównaniu z placebo:

- wiąże się ze wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie mediany: czasu przeżycia bez progresji choroby (HR=0,54, p<0,05), czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej [HR=0,45; p<0,05] oraz czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej [HR=0,63; p<0,05];
- cechuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii olaparybem w postaci tabletek jest zgodne z wynikami badań dla olaparybu stosowanego w postaci kapsułek twardych; niewielka liczba pacjentek została wycofana z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- powoduje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i nie wiąże się z pogorszeniem jakości życia warunkowanej stanem zdrowia.

Zaawansowany rak jajnika jest w zasadzie niemożliwy do wyleczenia. Wraz z kolejnymi nawrotami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają możliwości osiągnięcia zadowalającej na nie odpowiedzi. Osiągnięcie długoterminowej remisji choroby jest więc kluczową, niezaspokojoną potrzebą w tej populacji pacjentek, aktualnie pozbawionych dostępu do leczenia podtrzymującego. Rozszerzenie refundacji olaparybu o pacjentki bez mutacji *BRCA1/2* pozwoliłoby na dostęp do efektywnej terapii wszystkim chorym, które mogłyby odnieść korzyści z jego stosowania.

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w monoterapii, 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, bez mutacji *BRCA1/2*, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [95] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2021 roku [94], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla olaparybu, stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, polskich i światowych.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [18], [72], [74], [78]-[79], [72], [75], [76], [80], [77], oprócz olaparybu, opcjami zalecanymi w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej są:

- bewacyzumab;
- inne zarejestrowane w Unii Europejskiej inhibitory PARP – niraparyb, rukaparyb.

Spośród ww. opcji jako komparator dla olaparybu wykluczono bewacyzumab ponieważ:

- nie jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniu stanowiącym przedmiot analizy; refundacja obejmuje jedynie pacjentki w I linii leczenia (tj. chore wcześniej nieleczone systemowo, za wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej) [71];

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- moment rozpoczęcia stosowania bewacyzumabu jest inny, niż moment rozpoczęcia terapii olaparybem – tj. bewacyzumab stosowany jest najpierw wraz z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie kontynuowany w leczeniu podtrzymującym, w monoterapii (bez wyznaczonego rodzaju odpowiedzi wymaganej po zakończeniu chemioterapii), podczas gdy olaparyb miałby być stosowany po chemioterapii opartej na związkach platyny, w sytuacji uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.

Porównanie zarejestrowanych w Unii Europejskiej wskazań dla olaparybu, niraparybu i rukaparybu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Porównanie zarejestrowanych w Unii Europejskiej wskazań dla olaparybu i innych inhibitorów PARP, stosowanych w leczeniu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.

Olaparyb (Lynparza®) [2]	Niraparyb (Zejula®) [111]	Rukaparyb (Rubraca®) [108]
Zarejestrowane wskazania dotyczące leczenia nawrotowego raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej		
<p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p> <p>Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji <i>BRCA1/2</i> przed zastosowaniem produktu Lynparza® w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na terapię związkami platyny.</p>	<p>Produkt Zejula® jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny</p>	<p>Produkt leczniczy Rubraca® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.</p>
Dawkowanie w leczeniu nawrotowego raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej		
<p>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>Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza® nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p>	<p>Należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobowa wynosi 300 mg.</p> <p>Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem.</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 600 mg rukaparybu dwa razy na dobę, co daje całkowitą dawkę dobową 1200 mg, do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych działań toksycznych.</p> <p>W ramach leczenia podtrzymującego pacjentki powinny rozpoczynać przyjmowanie produktu Rubraca® nie później niż 8 tygodni od zakończenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Jeżeli pacjentka zwymiotuje po przyjęciu produktu leczniczego Rubraca®, nie powinna ponownie przyjmować dawki, tylko przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę.</p>

Zarejestrowane wskazania dla niraparybu jak i rukaparybu dotyczące leczenia nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej pokrywają się ze wskazaniami dla olaparybu, i są szerokie – tj. obejmują pacjentów bez względu na status mutacji *BRCA1/2*.

Aktualnie (czerwiec 2023) zarówno niraparyb jak i rukaparyb nie są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, zatem pacjenci z rakiem nawrotowym, bez mutacji *BRCA1/2* nie są poddawani w praktyce żadnemu aktywnemu leczeniu podtrzymującemu, a jedynie obserwacji pod kątem wystąpienia nawrotu (strategia *watch and wait*). **Stąd odpowiednim komparatorem dla olaparybu byłoby stosowanie placebo (czyli brak aktywnej terapii – jedynie obserwacja po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny). Wybór ten został potwierdzony przez ekspertów ankietowanych w Analizie weryfikacyjnej dla niraparybu w analogicznym wskazaniu i zaakceptowany przez AOTMiT [64].**

Niemniej jednak niraparyb uzyskał w 2020 roku pozytywną opinię Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości [116] dotyczącą finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1; z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną; z prawidłowym (bądź zmniejszonym o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną stężeniem CA-125; ze zmianami resztkowymi mierzalnymi, których średnica nie przekracza 2 cm. W 2021 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) - z dokumentacji wynika, że była to populacja zarówno z mutacjami *BRCA1/2* jak i niezależnie od obecności mutacji w genach *BRCA1/2*; przy czym jednocześnie w analogicznym wskazaniu Prezes AOTMiT wydał negatywną opinię [117].

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W związku z powyższym, niraparyb będzie stanowił potencjalny przyszły komparator dla olaparybu.

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanym w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego w nawrotowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej, u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2* wybrano:

- **brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);**
- **niraparyb (produkt leczniczy Zejula®),** [REDACTED]

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

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

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

Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej. Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [98].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [98], [99], [100]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat

polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. cross-over), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. W badaniach klinicznych postęp choroby jest oceniany najczęściej przez lokalnego lekarza na podstawie kryteriów RECIST. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*, BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [107].

Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [101] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [98].

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

Jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz z 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 [101].

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

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

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

Tabela 24. Olaparyb w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na leczenie pochodnymi platyny (czerwiec 2023).

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
Lynparza® - olaparyb w formie tabletek powlekanych [interwencja wnioskowana] (dodatkowo uwzględniono np też rekomendacje dla poprzednio refundowanej formy kapsułek)	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku [112]</u></p> <p>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*</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje 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"> 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; leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Uzasadnienie rekomendacji: Pozytywna decyzja, dotycząca finansowania leku w postaci kapsułek w dodatkowych wskazaniach, nie będzie się wiązała z dodatkowymi wydatkami płatnika</p>	-

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>publicznego. Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania olaparybu w formie tabletek w terapii podtrzymującej po kolejnych liniach leczenia (HAS 2018, PBAC 2018, NICE 2020). <u>W rekomendacji NICE 2020 podkreślono, iż rekomendowana dawka olaparybu w tabletkach, która jest niższa od zalecanej dawki olaparybu w kapsułkach, charakteryzuje się podobnym profilem farmakokinetycznym, skutecznością i tolerancją, co wskazuje, iż olaparyb w formie tabletek jest co najmniej tak samo skuteczny jak w formie kapsułek.</u></p> <p>Uwaga Rady*</p> <p>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</p> <p style="text-align: center;">*</p> <p>Z treści korespondencji Ministerstwa Zdrowia skierowanej do prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej wynika, iż celem przekazanego wniosku było ewentualne rozstrzygnięcie Ministra Zdrowia o objęciu refundacją obu form leku Lynparza w przedmiotowych obu wskazaniach</p>	
	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku [113]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, • Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318, <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>Rada zgłasza następującą uwagę do projektu programu lekowego: Lynparza kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych.</p> <p>Komentarz: rekomendacja dotyczy populacji pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i>.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. [113]</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, - Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318, <p>w ramach programu lekowego „ Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej” pod warunkiem [fragment utajniony] oraz uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.</p> <p>Przedmiotem wniosku była ocena zasadności refundacji leku w dwóch populacjach z nowozdiagnozowanym oraz nawrotowym nowotworem jajnika; z mutacjami <i>BRCA1/2</i>.</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku [114]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje 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 C56, C57, C48)”.</p> <p style="text-align: center;">Uzasadnienie</p> <p>Rada uważa, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza (olaparyb – OLP) byłaby przedwczesna, z uwagi</p>	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016r. [114]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kapsułek, 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>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Opinia Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy zaczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p> <p>Komentarz: wniosek dotyczył populacji pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i>.</p>	<p>stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza.</p> <p>Komentarz: wniosek dotyczył populacji pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i>.</p>
<p>Zejula® (niraparyb) [komparator]</p>	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku [115]</u></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>Dodatkowo w załączniku do zlecenia podano następujące informacje: wiek pacjentki: 38 lat; leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x), mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu <i>BRCA1</i>, liczne łagodne polimorfizmy w genie <i>BRAC2</i>, zaawansowanie III/IV wg FIGO.</p>	<p><u>Opinia prezesa nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. [115]</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) 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>Dodatkowo w załączniku do zlecenia podano następujące informacje: wiek pacjentki: 38 lat; leczenie operacyjne, Taxol+karboplatyna (3x), mutacja c.5333-1G>T w intronie 21 genu <i>BRCA1</i>, liczne łagodne polimorfizmy w genie <i>BRAC2</i>, zaawansowanie III/IV wg FIGO.</p>
	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku [116]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib), kapsułki twarde á 100 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56), pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1, z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną. Ponadto, stężenia CA-125 u chorych kwalifikowanych do leczenia niraparybem powinny być prawidłowe (bądź zmniejszone o > 90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną; zmiany resztkowe powinny być mierzalne, a ich średnica nie przekraczać 2 cm.</p> <p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku [117]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487; • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494, 	<p><u>Opinia Prezesa AOTMiT nr 96/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. [116]</u></p> <p>Prezes Agencji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1; z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną; z prawidłowym (bądź zmniejszonym o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną stężeniem CA-125; ze zmianami resztkowymi mierzalnymi, których średnica nie przekracza 2 cm.</p> <p><u>Rekomendacja nr 5/2021 z dnia 26 stycznia 2021 r. [117]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>(z dokumentacji wynika że chodzi o populację z rakiem nawrotowym zarówno z mutacjami <i>BRCA1/2</i> oraz niezależnie od obecności mutacji w genach <i>BRCA 1/2</i>)</p>	<p>mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494, <p>we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>(dokładne wskazania zażółcone, niemniej jednak z dokumentacji wynika że chodzi o populację zarówno z mutacjami <i>BRCA1/2</i> oraz niezależnie od obecności mutacji w genach <i>BRCA 1/2</i>)</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Olaparyb jak dotychczas nie był poddany ocenie w rozpatrywanym wskazaniu, tj. populacji pacjentek z nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, jak również w populacji niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Wszystkie dotychczas wydane stanowiska/opinie zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT dotyczyły zastosowania olaparybu jedynie w populacji chorych z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*.

Niraparyb uzyskał w 2020 roku pozytywną opinię Prezesa oraz Rady Przejrzystości [116] dotyczącą finansowania w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1; z płatynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowicznym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną; z prawidłowym (bądź zmniejszonym o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną stężeniem CA-125; ze zmianami resztkowymi mierzalnymi, których średnica nie przekracza 2 cm. W 2021 roku Rada Przejrzystości [117] wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) - dokładne wskazania zaczerpnięto, niemniej jednak z dokumentacji wynika, że prawdopodobnie była to populacja zarówno z mutacjami *BRCA1/2* jak i niezależnie od obecności mutacji w genach *BRCA1/2*; przy czym jednocześnie w analogicznym wskazaniu Prezes AOTMiT wydał negatywną opinię [117].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (Lynparza®, olaparyb, tabletki powlekanie) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA1/2* (poszukiwano także rekomendacji wydanych bez względu na status mutacji *BRCA1/2*). Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez mutacji *BRCA* lub w populacji niezależnie od statusu mutacji *BRCA* (czerwiec 2023).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Olaparyb	Dotychczas nie poddany w ocenie we wnioskowanej populacji (zidentyfikowane rekomendacje w raku nawrotowym ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>) [118]	-
	Niraparyb [komparator]	Pozytywna [119] pERC warunkowo zarekomendował refundację niraparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nawracającym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie jeżeli efektywność kosztowa zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu. Korzyści ze stosowania niraparybu były widoczne niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i> .	Wrzesień 2020
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Olaparyb	Projekt oczekujący na dalsze prace: „Olaparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, <i>BRCA</i> -ujemnego, platynowrażliwego” [120]	Luty 2022
		Projekt w toku: „Olaparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie” [137] [w tytule nie odniesiono się do statusu mutacji <i>BRCA</i>, przy czym projekt referuje do projektu TA620 dotyczącego pacjentek z mutacjami <i>BRCA</i>]	Lipiec 2023
	Niraparyb [komparator]	Pozytywna [121] Niraparyb jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego, wrażliwego na platynę, niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u dorosłych chorych z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, którzy: - mają mutację <i>BRCA</i> i przeszli 2 cykle chemioterapii opartej na platynie lub nie mają mutacji <i>BRCA</i> i przeszli 2 lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie.	Kwiecień 2022

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Olaparyb	Dotychczas nie poddany ocenie we wnioskowanej populacji (zidentyfikowane rekomendacje w raku nawrotowym ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>) [124]	-
	Niraparyb [komparator]	<p>Pozytywna [125]</p> <p>Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania niraparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z wrażliwym na związki platyny nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</p> <p>Ograniczenie SMC: dla pacjentów, którzy nie mają germinalnej mutacji <i>BRCA</i>.</p>	Lipiec 2018
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Olaparyb	Dotychczas niepoddany ocenie we wnioskowanej populacji (zidentyfikowane rekomendacje w raku nawrotowym ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i> a ponadto agencja nie przeprowadzała samodzielnej oceny, tylko przyjęła opinię NICE) [126]	-
	Niraparyb [komparator]	Agencja nie przeprowadzała samodzielnej oceny [127], tylko przyjęła opinię NICE [121]	Październik 2017
Haute Autorité de Santé (HAS)	Olaparyb	Dotychczas niepoddany ocenie we wnioskowanej populacji (zidentyfikowane rekomendacje w raku nawrotowym ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>) [128]	-
	Niraparyb [komparator]	<p>Pozytywna [129]</p> <p>Agencja HAS pozytywnie zarekomendowała stosowanie niraparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową odpowiedź) na chemioterapię opartą na platynie.</p> <p>Poziom refundacji: 100%.</p>	Czerwiec 2018
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Olaparyb	Dotychczas nie poddany ocenie we wnioskowanej populacji (zidentyfikowane rekomendacje w raku nawrotowym ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>) [130]	-
	Niraparyb [komparator]	<p>Negatywna [131]</p> <p>PBAC nie zalecił stosowania niraparybu w przypadku wrażliwego na platynę, nawrotowego, surowiczego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości. PBAC uznał, że dla pacjentów z patogennymi wariantami genu <i>BRCA1/2</i> najwłaściwszym leczeniem jest leczenie podtrzymujące w pierwszej linii leczenia, więc proponowane wskazanie w leczeniu dalszych linii będzie miało z czasem coraz mniejsze znaczenie kliniczne. Ponadto, PBAC uznał, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie w porównaniu z olaparybem nie zostało poparte przedstawionymi danymi dla dawki 300 mg.</p> <p>PBAC uznał, że w przypadku pacjentów bez wariantu patogennego <i>BRCA1/2</i> korzyść w zakresie PFS w porównaniu ze standardowym postępowaniem medycznym była trudna do zinterpretowania, biorąc pod uwagę brak danych długoterminowych dotyczących całkowitego przeżycia w głównym badaniu NOVA. Model użyteczności kosztów wskazywał na korzyści w zakresie całkowitego przeżycia, które nie zostały ustalone w momencie odciążenia zbierania danych (1 października 2020) dla NOVA w analizie nieskorygowanej lub</p>	Marzec 2021

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		skorygowanej (skorygowanej o kolejne zastosowanie inhibitora PARP w grupie kontrolnej).	
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	Olaparyb	Agencja G-Ba dokonała ponownej oceny zasadności finansowania olaparybu w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po utracie przez ten lek statusu leku sierociego. Rozpatrywane wskazanie było zgodne z ówczesnie zarejestrowanym, i jednocześnie obejmowało wcześniej refundowane wskazanie ograniczone do pacjentek z mutacjami <i>BRCA1/2</i> . G-Ba przedstawiło wyniki badania SOLO-2 oraz Study-19, w których wykazano korzyść ze stosowania olaparybu. Niemniej jednak Agencja zaznaczyła, że korzyści ze stosowania olaparybu u pacjentów bez mutacji <i>BRCA1/2</i> mają ograniczoną wiarygodność [132].	2018
	Niraparyb [komparator]	Pozytywna [133]-[135] Agencja rekomenduje finansowanie niraparybu w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnej platyny.	2017-2021

Olaparyb jak dotychczas (czerwiec 2023) nie był poddany ocenie we wnioskowanej populacji przez CADTH, SMC, AWMSG (agencja przyjmie opinię NICE), HAS czy PBAC - zidentyfikowane na stronach ww. agencji rekomendacje dotyczące nawrotowego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej ograniczają się jedynie do pacjentów z mutacjami *BRCA*. W przypadku brytyjskiej agencji NICE projekt zatytułowany „Olaparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, *BRCA*-ujemnego, platynowrażliwego” [120] oczekuje na dalsze prace. W toku jest również projekt „Olaparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie” [137]”, przy czym nie ma pewności, czy dotyczy pacjentek z/bez mutacji *BRCA*.

Światowe agencje, tj. CADTH, NICE, SMC, AWMSG (przyjęły decyzję NICE), HAS, G-BA które dotychczas oceniały zasadność finansowania niraparybu wydały pozytywne rekomendacje finansowe odnośnie jego stosowania niezależnie od statusu *BRCA*. Jedynie PBAC nie zalecił stosowania niraparybu w przypadku wrażliwego na platynę, nawrotowego, surowiczego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości. PBAC uznał, że dla pacjentów z patogennymi wariantami genu *BRCA1/2* najwłaściwszym leczeniem jest leczenie podtrzymujące w ramach pierwszej linii leczenia, więc proponowane zastosowanie tego leku w drugim rzucie terapii będzie miało z czasem coraz mniejsze znaczenie kliniczne [131].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Proponowany zmodyfikowany Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
- [2] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2023).
- [3] Ovarian Cancer, MDAnderson Cancer Center, The University of Texas, <http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/cancer-types/ovarian-cancer/index.html> (listopad 2022).
- [4] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/Patient/page1> (listopad 2022).
- [5] Sadłecki P, Walentowicz-Sadłecka M, Grabiec M. Molecular diagnosis in type I epithelial ovarian cancer. *Ginekologia Polska* 2017, 88(12):692-697.
- [6] Krajowy Rejestr Nowotworów – Rak jajnika, <http://onkologia.org.pl/rak-jajnika/#e> <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jajnika-c56/> (listopad 2022).
- [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> http://onkologia-online.pl/icd10/index/1136,nowotwor_zlosliwy_przestrzeni_zaotrzewnowej_i_otrzewnej (listopad 2022)
- [11] NZOZ Centrum Diagnostyki, Zakład Patomorfologii w Krośnie. <http://www.e-histopatologia.pl/nowotwory/rak-jajnika> (listopad 2022).
- [12] Jaszczyńska-Nowinka K. Rozprawa Doktorska – Ocena stężeń SDF1 i ekspresji jego receptora CXCR4 u chorych na raka jajnika. 2011.
- [13] Tavassoli FA, Devilee P. (Ed.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs IARC Press: Lyon 2003.
- [14] Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postepy Hig Med Dośw* , 2015; 69: 1275-1290.
- [15] Gajewski P. red. Interna Szczeklika stan wiedzy na rok 2013. *Medycyna Praktyczna* 2013; 10(C):2171-2714.
- [16] Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - shifting the paradigm. *Human pathology*. 2011;42(7):918-931.
- [17] Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika— nowe spojrzenie na pochodzenie i histogeneze. *Ginekol Pol.* 2012, 83. 454-457.
- [18] Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- [19] Basta P, Bidziński M, Kluz T i wsp. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; 1 (3), 127–129.
- [20] Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ i wsp. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2012;10(5):296-306.
- [21] Tone AA, Begley H, Sharma M i wsp. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from *BRCA* mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(13):4067-4078.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [22] Carlson JW, Miron A, Jarboe EA i wsp. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4160-4165.
- [23] 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.
- [24] Blecharz P, Karolewicz K, Urbański K. Rodzinny rak jajnika. Rola dysfunkcji genu *BRCA1* w odpowiedzi na leczenie chemiczne. *Ginekol Pol*. 2011; 82: 214-220.
- [25] 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.
- [26] Wytyczne postępowania klinicznego dla lekarzy położników i ginekologów. Uwarunkowany genetycznie rak piersi i jajnika. *Ginekologia po Dyplomie*, lipiec 2010, 73-79.
- [27] <http://www.zbadajBRCA.pl/jak-badac/mutacje-germinalne> (listopad 2022).
- [28] Kornafel J, Mądry R, red. Nowotwory kobiecego układu płciowego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok.
- [29] Onkologia Hematologia - największy portal dla lekarzy i pacjentów. http://onkologia-online.pl/cancer/show/12,rak_jajnika/107 (listopad 2022).
- [30] 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.
- [31] Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G i wsp. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;45(3):211-214.
- [32] Rogulski L, Olejak A. Zastosowanie biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka jajnika. *Przegląd Menopauzalny* 2008; 6: 301-307.
- [33] Gadomska H. Rak jajnika – Diagnostyka. *Borgis – Nowa Medycyna* 2000; 8. <http://www.czytelniamedyczna.pl/1435,rak-jajnika-diagnostyka.html> (wrzesień 2019).
- [34] Onkologia kliniczna. Red. Krzakowski M. Tom II. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. Wydawnictwo Borgis. 2006.
- [35] Białas P, Jankowska A. Biochemiczne markery nowotworowe raka piersi i jajnika. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 2015; 2(43): 115-121.
- [36] Zalewski K, Misiek M, Góźdz 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.
- [37] Lynparza EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
- [38] SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (czerwiec 2023).
- [39] Cancer Research UK http://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cstream-node/surv_1yr_ovary_2.pdf (listopad 2022)
- [40] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK i wsp. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1248-1259.
- [41] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P i wsp. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl I: S 161-192.
- [42] Usach I, Blansit K, Chen LM i wsp. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *Am J Obstet Gynecol*, 2014 Aug 18.
- [43] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C i wsp. Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(4):382-390.

- [44] Zhong Q, Peng HL, Zhao X i wsp. Effects of *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015; 21(1):211-220.
- [45] Majdak EJ, Debniak J, Milczek T i wsp. Prognostic Impact of *BRCA1* Pathogenic and *BRCA1/BRCA2* Unclassified Variant Mutations in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1004-1012.
- [46] Szatkowski W, Muzykiewicz K, Jasiówka M i wsp. Comparison of effectiveness of treatment of patients with sporadic and germline *BRCA1*-related ovarian cancer. *Ginekol Pol.* 2016;87(6):422-425. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2016.0019/37530 (listopad 2022)
- [47] Agarwal R, Kaye SB. Prognostic factors in ovarian cancer: how close are we to a complete picture? *Annals of Oncology* 2005; 15(1): 4-6. <https://academic.oup.com/annonc/article/16/1/4/181090> (listopad 2022)
- [48] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N i wsp. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-2612.
- [49] Meder J. red. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie 2011; 8: 89-92.
- [50] Kieszowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. *OncoReview* 2013; 3(2): 119-128.
- [51] Kozaka J. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2014; 2: 66-72.
- [52] Strąg-Lemanowicz A, Leppert W. Rola onkologicznego leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2014; 8, 1: 11–22.
- [53] Subocz M, Popławska B, Bielawska A, Bielawski K. Pochodne platyny w chemioterapii chorób nowotworowych. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2011, 65, 4, 70–76.
- [54] Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
- [55] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [56] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Hospira (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira\(6mg-ml-5ml\)_VarIB035_2012-06-29.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-24_SPC_PaclitaxelHospira(6mg-ml-5ml)_VarIB035_2012-06-29.pdf) (listopad 2022)
- [58] Le T, Hopkins L, Fung Kee Fung M. Quality of life assessment during adjuvant and salvage chemotherapy for advance stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;98(1):39-44.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] Globocan 2020; Ovary <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>.
- [62] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9-32.
- [63] Globocan Poland <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf> (listopad 2022)
- [64] AOTMiT AWA dla Zejula w raku nawrotowym https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/278/AWA/278_AWA_OT_4331.45.2020_Zejula_14.01.2021_BIP.pdf (listopad 2022)
- [65] GUS https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5501/14/12/1/polska_w_liczbach_2019.pdf (listopad 2022)
- [66] Weiderpass E, Tyczynski JE. Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and Without a *BRCA1/2* Mutation. *Mol Diagn Ther* 2015: 19:351–364.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [67] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> Zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika; Zgony na nowotwór złośliwy jajnika (listopad 2022) / https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
- [68] Nojszewska E. [red]. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016.
- [69] Płużański A. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.
- [70] 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.
- [71] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> (czerwiec 2023).
- [72] SEOM https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_OVARIAN_CANCER_2020.pdf
- [73] 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.
- [74] NCCN 2021 <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf> NCCN 2023 NCCN Guidelines Version 1.2023. Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer
- [75] NCI 2022 https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#_82 (listopad 2022)
- [76] 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. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01924> (listopad 2022) szybka aktualizacja: <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/gynecologic-cancer#/149680> (czerwiec 2023)
- [77] CCO, Cancer Care Ontario. Francis J, Coakley N, Elit E i wsp. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. 2017, version 4.
- [78] ESMO 2019 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31162-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31162-7/fulltext) (listopad 2022)
- [79] ESMO 2022 <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma> (listopad 2022)
- [80] SIGN 2018 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) https://www.sign.ac.uk/media/2010/sign135_oct2022.pdf (listopad 2022)
- [81] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (listopad 2022).
- [82] FDA Approval Lynparza <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm572143.htm> https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208558s006lbl.pdf (listopad 2022)
- [83] <https://www.empr.com/news/lynparza-capsules-permanent-discontinuation-olaparib-ovarian-cancer/article/792986/> (listopad 2022)
- [84] <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Olaparyb-w-kapsulkach-wycofany-z-uzycia-Komunikat-producenta,226553,6.html> (listopad 2022)
- [85] Zheng F, Zhang Y, Chen S i wsp. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy 2020, 123: 109661.
- [86] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. Nature Biotechnology. 2011;29(5):373-374.
- [87] Moore KN, Birrer MJ. Administration of the tablet formulation of olaparib in patients with ovarian cancer: practical guidance and expectation. The Oncologist 2018; 23: 1-7.
- [88] Ladermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-1392.

- [89] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861.
- [90] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2018; 119(9): 1075-1085.
- [91] Poveda A, Lheureux S, Colomb N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline *BRCA1/BRCA2* mutation: OPINION primary analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;164(3):498-504.
- [92] Poveda AM, Davidson R, Blakeley C, Milner A. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer without germline *BRCA* mutations: OPINION Phase IIIb study design. *Future oncology (London, England)*, 2019, 15(32), 3651-3663.
- [93] AWA Zejula w raku nowo rozpoznanym https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/071/AWA/71_AWA_OT.4231.23.2021_Zejula_2021.11.18_REOP TR.pdf
- [94] 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> (listopad 2022).
- [95] 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 (listopad 2022).
- [96] Olejek A, Waksmański B. Nawrotowy platynowrażliwy i platynooporny nabłonkowy zaawansowany rak jajnika. *Gin Onkol* 2007; 5(3): 140-150.
- [97] Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1197.
- [98] 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 2022).
- [99] Lebowitz 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.
- [100] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.
- [101] 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 (listopad 2022).
- [102] 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> (listopad 2022).
- [103] 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.
- [104] Lynparza. Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), April 2019.
- [105] Lisio MA, Fu L, Goyeneche A i wsp. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb; 20(4): 952. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412907/> (wrzesień 2019).
- [106] Berns EM, Bowtell DD. The changing view of high-grade serous ovarian cancer. *Cancer Res.* 2012;72(11): 2701-2704.
- [107] 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.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [108] ChPL Rubraca https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2022)
- [109] Lorusso D, Tripodi E, Maltese G i wsp. Spotlight on olaparib in the treatment of *BRCA*-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1501-1509.
- [110] Piątek S, Sobiczewski P, Bodziński M. Raport z Kliniki Ginekologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii dotyczący leczenia raka jajnika – 2021. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2021, 6: 130-134.
- [111] ChPL Zejula (niraparyb) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pl.pdf (czerwiec 2023)
- [112] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_15_101_06042021_o_54_olaparyb.pdf (czerwiec 2023)
- [113] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc> (czerwiec 2023)
- [114] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4346-002-2016-zlc> (czerwiec 2023)
- [115] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6455-286-2019-zlc> (czerwiec 2023)
- [116] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6866-164-2020-zlc> (czerwiec 2023)
- [117] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7100-278-2020-zlc> (czerwiec 2023)
- [118] CADTH <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>
- [119] CADTH niraparyb
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10203NiraparibOC_fnRec_pERC%20Chair%20Approved_Post_03Sep2020_final.pdf (czerwiec 2023)
- [120] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10965> (czerwiec 2023)
- [121] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta784/chapter/1-Recommendations> (czerwiec 2023)
- [122] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10985> (czerwiec 2023)
- [123] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-relapsed-platinumsensitive-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-pdf-82609010538181> (czerwiec 2023)
- [124] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=olaparib&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=1773¤t-page-0=1&max-page-0=89&total-results-1=40¤t-page-1=1&max-page-1=2> (czerwiec 2023)
- [125] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3650/niraparib-tosylate-monohydrate-zejula-final-july-2018-amended-240718-for-website.pdf> (czerwiec 2023)
- [126] AWMMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/> (czerwiec 2023)
- [127] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/niraparib-zejula/> (czerwiec 2023)
- [128] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982939/fr/lynparza-olaparib (czerwiec 2023)
- [129] https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983137/fr/zejula-niraparib-tosilate-de-monohydrate (czerwiec 2023)
- [130] <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (czerwiec 2023)
- [131] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf> (czerwiec 2023)
- [132] G-BA <https://www.g-ba.de/beschluesse/3600/> (czerwiec 2023)
- [133] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3361/2018-06-07_AM-RL-XII_Niraparib_D-331_BAnz.pdf (czerwiec 2023)
- [134] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4243/2020-04-02_AM-RL-XII_Niraparib_D-496_BAnz.pdf (czerwiec 2023)
- [135] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4929/2021-07-15_AM-RL-XII_Niraparib_D-643_BAnz.pdf (czerwiec 2023)
- [136] Uchwała Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [137] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10712> (czerwiec 2023)

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Aktualnie refundowane wskazanie dla olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej – kryteria włączenia do programu lekowego B.50 [71] oraz proponowane rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego [1].	14
Tabela 2. Klasyfikacja raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [10].	19
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zróżnicowania histologicznego raka jajnika [12].	21
Tabela 4. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka jajnika, jajowodu, otrzewnej opracowana przez FIGO w 2014 roku [18], [36].	27
Tabela 5. 5-letnie przeżycie całkowite pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania w momencie diagnozy oraz typu histologicznego [102].	29
Tabela 6. Zestawienie problemów wpływających negatywnie na jakość życia u pacjentek z rakiem jajnika [50], [51].	33
Tabela 7. Zachorowania i zgony kobiet z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C.56) w Polsce na przestrzeni lat 2009-2020, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [67].	37
Tabela 8. Liczebność populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na pochodne platyny, oszacowana przez ekspertów ankietowanych przez AOTMiT na potrzeby analizy dla niraparybu – niezależnie od obecności lub nie mutacji <i>BRCA</i> [64].	40
Tabela 9. Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących inhibitory PARP w leczeniu raka jajnika.	41
Tabela 10. Koszty bezpośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [68].	42
Tabela 11. Koszty pośrednie w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [68].	42
Tabela 12. Koszty w zakresie finansów publicznych poniesione w latach 2010-2014 dla rozpoznania C.56 – nowotwór złośliwy jajnika [68].	43
Tabela 13. Kategorie chorych w zależności od wrażliwości na terapię pochodnymi platyny w leczeniu I linii oraz efekty terapii [18], [28].	46
Tabela 14. Rodzaj odpowiedzi na pochodne platyny a chemioterapia drugiej linii [18].	47
Tabela 15. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [69].	48
Tabela 16. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [69].	49
Tabela 17. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [69].	49
Tabela 18. Zalecane badania kontrolne u chorych na nowotwory jajnika i jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [70].	49
Tabela 19. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i pierwotnego raka otrzewnej (C48), z podziałem na kategorię dostępności [71].	50
Tabela 20. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia podtrzymującego nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (stan na czerwiec 2023).	53
Tabela 21. Zarejestrowane wskazania dla stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych, zgodnie z ChPL Lynparza® [2].	64
Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> [91] (dane zbierane do 20.10.2020 roku).	70
Tabela 23. Porównanie zarejestrowanych w Unii Europejskiej wskazań dla olaparybu i innych inhibitorów PARP, stosowanych w leczeniu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.	73
Tabela 24. Olaparyb w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na leczenie pochodnymi platyny (czerwiec 2023).	77
Tabela 25. Oceniana interwencja oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez mutacji <i>BRCA</i> lub w populacji niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i> (czerwiec 2023).	81
Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® - w postaci tabletek powlekanych (interwencja wnioskowana) oraz niraparybu (komparator).	92
Tabela 27. Klasyfikacja histologiczna nowotworów złośliwych jajnika według WHO [11], [12], [13].	103
Tabela 28. Sposób obliczania wskaźnika RMI (ang. <i>risk of malignancy index</i>).	105

Spis rysunków

Rysunek 1. Graficzne przedstawienie zarejestrowanego wskazania dla olaparybu, w podziale na subpopulację, w której olaparyb jest aktualnie refundowany (A) oraz subpopulację wnioskowaną w praktyce (B).....	16
Rysunek 2. Najczęściej występujące objawy raka jajnika, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (na podstawie danych z referencji [31]).	25
Rysunek 3. Przeżycie całkowite pacjentek z rakiem jajnika, w zależności od statusu mutacji genu <i>BRCA</i> [43]......	31
Rysunek 4. Skrócenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS) pomiędzy poszczególnymi liniami leczenia u pacjentek z rakiem jajnika na podstawie danych z referencji [48], [109]......	32
Rysunek 5. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: A - zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku; B - zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku [67].	37
Rysunek 6. Schemat przedstawiający mechanizm działania inhibitorów PARP. SSB - endogenne pęknięcia pojedynczej nici DNA; BER - zależny od PARP szlak naprawy przez wycięcie zasady; DBS – dwuniciowe pęknięcia DNA. Opracowane na podstawie referencji [85]......	67

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) – niraparybu.

Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® - w postaci tabletek powlekanych (interwencja wnioskowana) oraz niraparybu (komparator).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XK01	Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XK02
Mechanizm działania	<p>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</p> <p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i>, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, 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</i>, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotyka kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i>, HRR) 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</p>	<p>Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, które odgrywają rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach in vitro wykazano, że cytotoksyczne działanie niraparybu może zachodzić w mechanizmie hamowania aktywności enzymatycznej PARP i promocji tworzenia kompleksów DNA prowadzącym do uszkodzeń DNA, apoptozy i śmierci komórek. Nasilenie działania cytotoksycznego niraparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych niezależnie od zaburzeń ekspresji genów supresorowych nowotworów (<i>BRCA 1</i> i <i>BRCA 2</i>). Przeprowadzono badania surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania przeszczepianego ortotopowo i hodowanego u myszy po pobraniu ksenograftu nowotworu od dawcy ludzkiego (PDX). Wykazano, że niraparyb hamuje wzrost nowotworów z mutacją <i>BRCA 1</i> i <i>BRCA 2</i>, z mutacją <i>BRCA</i> typu „dzikiego” z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR) oraz w nowotworach <i>BRCA</i> typu „dzikiego” bez wykrywalnego niedoboru HR.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*.
 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining</i>, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji <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>	
Wskazania do stosowania	<p>Rak jajnika</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o 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 <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu. 	<p>Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowicznym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>Rak piersi</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową. • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. <p>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>Gruzołakorak trzustki</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczołakiem 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>Rak gruczołu krokowego</p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>, mCRPC) 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. • w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 	
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dobór pacjentów:</u></p> <p>Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika: Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji <i>BRCA1/2</i> przed</p>	<p>Leczenie produktem Zejula powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*.
 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>zastosowaniem produktu Lynparza w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na terapię związkami platyny.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.</p> <p>Lynparza w monoterapii Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p>Czas trwania leczenia Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika: W przypadku pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>Informacje na temat sposobu postępowania w przypadku pominięcia dawki, dostosowywania dawkowania oraz w szczególnych grupach pacjentów są szczegółowo opisane w ChPL Lynparza.</p>	<p>Leczenie podtrzymujące w nawrotowym raku jajnika Należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobową wynosi 300 mg. Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności.</p>
Postać farmaceutyczna	<p>Lynparza 100 mg tabletki powlekane Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg olaparybu. Lynparza 150 mg tabletki powlekane Każda tabletkę powlekana zawiera 150 mg olaparybu. <i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</i> Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu w tabletkę 100 mg i 0,35 mg sodu w tabletkę 150 mg.</p> <p>Lynparza 100 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletkę w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.</p>	<p>Każda kapsułka twarda zawiera jednowodny tozylan niraparybu w ilości równoważnej 100 mg niraparybu. <i>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</i> Każda kapsułka twarda zawiera 254,5 mg laktozy jednowodnej. Każda kapsułka twarda zawiera również 0,0172 mg barwnika tartrazyny (E 102)</p> <p>Postać farmaceutyczna Kapsułka twarda (kapsułka) Kapsułka twarda o wymiarach około 22 mm × 8 mm; biały korpus z czarnym napisem „100 mg” i fioletowe wieczko z białym napisem „Niraparib”.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>Lynparza 150 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletką w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.</p> <p>Sposób podawania 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>Sposób podawania Produkt leczniczy Zejula przeznaczony jest do podawania doustnego. Produkt Zejula można przyjmować niezależnie od posiłków.</p>
Przeciwwskazania	<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 na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Toksyczność hematologiczna U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.</p> <p>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, przy czym częstość występowania była</p>	<p>Hematologiczne działania niepożądane U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenię. U pacjentek z mniejszą masą ciała lub mniejszą liczbą płytek krwi na początku leczenia ryzyko wystąpienia małopłytkowości stopnia 3+ może być większe. W celu monitorowania istotnych klinicznie zmian parametrów hematologicznych podczas leczenia, zaleca się kontrolę pełnej morfologii krwi raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc przez 10 kolejnych miesięcy, a następnie w regularnych odstępach czasu. Jeśli wystąpią ciężkie, utrzymujące się hematologiczne działania niepożądane, w tym pancytopenia, nieustępujące po przerwaniu leczenia na 28 dni, należy odstawić produkt Zejula. Ze względu na ryzyko małopłytkowości należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych i innych produktów leczniczych o znanym działaniu przeciwplatekowym.</p> <p>Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa Przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) obserwowano u pacjentek stosujących produkt Zejula w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu. Pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymywały produkt Zejula przez okres od 0,5 miesiąca do $> 4,9$ lat. Opisane przypadki miały charakter typowy dla wtórnej MDS/AML w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Wszystkie pacjentki w tej grupie otrzymywały schematy chemioterapii pochodnymi platyny i wiele z nich otrzymywało także inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. U niektórych pacjentek uprzednio</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*.
 Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z <i>BRCAm</i>, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat.</p> <p>W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.</p> <p>Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe</p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprywacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.</p> <p>Zapalenie płuc</p> <p>Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.</p>	<p>występowała dysplazja szpiku kostnego. Jeśli podczas leczenia produktem Zejula zostanie rozpoznany MDS i (lub) AML, należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię przeciwnowotworową.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy</p> <p>U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy. Produkt Zejula można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze należy kontrolować przynajmniej co tydzień, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia, i w regularnych odstępach czasu w dalszym toku terapii. U niektórych pacjentek można rozważyć kontrolę ciśnienia tętniczego w warunkach domowych, z zaleceniem powiadomienia lekarza w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego. U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również dostosować dawkę produktu Zejula. W badaniu klinicznym podczas leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze mierzono każdego pierwszego dnia (Day 1) 28-dniowego cyklu leczenia. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze skutecznie kontrolowano za pomocą typowego leczenia hipotensyjnego, a w razie konieczności dodatkowo dostosowywano dawkę produktu Zejula. Produkt Zejula należy odstawić w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienia tętniczego nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego.</p> <p>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)</p> <p>Zgłaszano występowanie zespołu PRES u pacjentów przyjmujących produkt Zejula. PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się szybko występującymi objawami, takimi jak napady drgawkowe, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepota korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Diagnoza PRES wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>, MRI). W razie wystąpienia PRES, zaleca się przerwanie stosowania produktu Zejula i leczenie poszczególnych objawów, w tym nadciśnienia tętniczego. Bezpieczeństwo ponownego wdrożenia leczenia produktem Zejula u pacjentów, u których wystąpił wcześniej PRES, nie zostało ustalone.</p> <p>Ciąża, antykoncepcja</p> <p>Produktu Zejula nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Ciąża/antykoncepcja u kobiet Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza.</p> <p>Interakcje 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 u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona.</p> <p>Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.</p>	<p>rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążyowy.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby Na podstawie danych uzyskanych od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na niraparyb mogła być zwiększona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy ich uważnie obserwować.</p> <p>Laktoza Kapsułki twarde Zejula zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p>Tartrazyna (E 102) Produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne.</p>
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Interakcje farmakodynamiczne Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami</p>	<p>Interakcje farmakodynamiczne Nie badano skojarzonego stosowania niraparybu ze szczepionkami lub ze środkami immunosupresyjnymi. Istnieją ograniczone dane dotyczące</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>uszkodzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p style="text-align: center;">Interakcje farmakokinetyczne</p> <p style="text-align: center;">Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb</p> <p>Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku grejfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.</p> <p>W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego</p>	<p>skojarzonego stosowania niraparybu i innych produktów leczniczych o działaniu cytotoksycznym. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu ze szczepionkami, lekami immunosupresyjnymi lub innymi produktami leczniczymi o działaniu cytotoksycznym.</p> <p style="text-align: center;">Interakcje farmakokinetyczne</p> <p>Wpływ innych produktów leczniczych na działanie niraparybu Niraparyb jako substrat enzymów CYP (CYP1A2 i CYP3A4) Niraparyb jest substratem karboksylesteraz (CE) i glukuronilotferaz UDP (UGT) in vivo. W warunkach in vivo metabolizm tlenowy niraparybu jest minimalny. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania podczas skojarzonego stosowania produktu Zejula z produktami leczniczymi hamującymi enzymy CYP (np. itrakonazol, rytonawir, klarytromycyna) lub indukującymi enzymy CYP (np. ryfampicyna, karbamazepina i fenytoina).</p> <p>Niraparyb jako substrat transporterów typu efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 i MATE1/2) Niraparyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistance protein, BCRP). Jednak ze względu na wysoki współczynnik przenikalności i biodostępność leku, ryzyko klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi hamującymi transportery typu efflux jest małe. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zejula podczas skojarzonego stosowania z lekami hamującymi P-gp (np. amiodaron, werapamil) lub BCRP (np. ozymertynib, welpataswir i eltrombopag). Niraparyb nie jest substratem pompy eksportu soli kwasów żółciowych (ang. bile salt export pump, BSEP) ani białka związanego z opornością wielolekową 2 (ang. multidrug resistance-associated protein 2, MRP 2). Główny metabolit leku (M1) nie jest substratem P-gp, BCRP, BSEP ani MRP 2. Sam niraparyb nie jest substratem białka odpowiedzialnego za usuwanie wielu leków i toksyn (ang. multidrug and toxin extrusion protein MATE) 1 lub 2, natomiast M1 jest substratem obu transporterów.</p> <p>Niraparyb jako substrat transporterów wychwyty wątrobowego (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1) Niraparyb ani M1 nie są substratami polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (OATP1B1), 1B3 (OATP1B3) ani transportera kationów organicznych 1 (OCT1). Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zejula podczas skojarzonego stosowania z produktami leczniczymi hamującymi transportery wychwyty OATP1B1 lub 1B3 (np. gemfibrozyl, rytonawir) lub OCT1 (np. dolutegrawir).</p> <p>Niraparyb jako substrat transporterów wychwyty nerkowego (OAT1, OAT3 i OCT2) Niraparyb ani M1 nie są substratami transportera anionów organicznych 1 (OAT1), 3 (OAT3) ani transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Zejula podczas</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach in vitro i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach in vivo. 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. W warunkach in vitro 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 in vitro olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp (IC₅₀ = 76 μM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach in vitro 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>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego</p>	<p>skojarzonego stosowania z produktami leczniczymi hamującymi transportery wychwyty OAT1 (np. probenecyd) lub OAT3 (np. probenecyd, diklofenak) lub OCT2 (np. cymetydyna, chinidyna).</p> <p>Wpływ niraparybu na działanie innych produktów leczniczych Hamowanie aktywności enzymów CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4) Niraparyb ani M1 nie działają hamująco na aktywne metabolicznie enzymy CYP, w tym CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5. Pomimo że hamowanie enzymu CYP3A4 w wątrobie jest mało prawdopodobne, nie ustalono, czy hamowanie CYP3A4 występuje w jelitach przy odpowiednich stężeniach niraparybu. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu z substancjami czynnymi metabolizowanymi przez układ CYP3A4, zwłaszcza o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, alfentanyl, ergotamina, pimozyd, kwetiapina i halofantryna).</p> <p>Hamowanie UDP-glukuronylotransferaz (UGT) Niraparyb nie wykazywał działania hamującego na izoformy UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 i UGT2B7) w stężeniach nie większych niż 200 μM in vitro. Z tego względu niraparyb wykazuje niewielką zdolność hamowania UGT mającą znaczenie kliniczne.</p> <p>Indukcja enzymów CYP (CYP1A2 i CYP3A4) Niraparyb ani M1 nie powodują indukcji enzymów CYP3A4 in vitro. W warunkach in vitro niraparyb w dużych stężeniach powoduje niewielką indukcję enzymu CYP1A2. Nie można wykluczyć znaczenia klinicznego tego efektu. M1 nie powoduje indukcji enzymu CYP1A2. W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania niraparybu w skojarzeniu z substancjami czynnymi metabolizowanymi przez enzym CYP1A2, zwłaszcza o wąskim indeksie terapeutycznym (np. klozapina, teofilina i ropinirol). Hamowanie aktywności transporterów typu efflux (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 i MATE1/2) Niraparyb nie hamuje aktywności białka BSEP ani MRP2. W warunkach in vitro niraparyb wykazuje bardzo słabe działanie hamujące wobec P-gp (IC₅₀ = 161 μM) i BCRP (5,8 μM). Istotne klinicznie interakcje związane z hamowaniem aktywności tych transporterów są mało prawdopodobne, jednak nie można ich wykluczyć. Zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego stosowania niraparybu z substratami BCRP (irynotekan, rozuwastatyna, symwastatyna, atorwastatyna i metotreksat). Niraparyb hamuje aktywność transporterów MATE1 i MATE2 (IC₅₀ odpowiednio 0,18 μM i ≤ 0.14 μM). Nie można wykluczyć zwiększenia stężenia osocznego stosowanych w skojarzeniu</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*.
Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.	<p>produktów leczniczych będących substratami tych transporterów (np. metformina). Wydaje się, że główny metabolit leku (M1) nie powoduje hamowania aktywności P-gp, BCRP, BSEP, MRP2 ani MATE1/2.</p> <p>Hamowanie aktywności transporterów wychwyty wątrobowego (OATP1B1, OATP1B3 i OCT1)</p> <p>Niraparyb ani M1 nie hamują aktywności polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (OATP1B1) ani 1B3 (OATP1B3). W warunkach in vitro niraparyb wykazuje słabe działanie hamujące aktywność transportera kationów organicznych 1 (OCT1) (IC50 = 34,4 µM). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania niraparybu z substancjami czynnymi transportowanymi przez OCT1 (np. metformina).</p> <p>Hamowanie aktywności transporterów wychwyty nerkowego (OAT1, OAT3 i OCT2)</p> <p>Niraparyb ani M1 nie powodują hamowania aktywności transportera anionów organicznych 1 (OAT1), 3 (OAT3) ani transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Wszystkie badania kliniczne prowadzono wyłącznie u osób dorosłych.</p>
Działania niepożądane	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi (≥ 10%) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.</p> <p>Działania niepożądane stopnia ≥ 3. występujące u > 2% pacjentów obejmowały niedokrwistość (14%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (2%) i małopłytkowość (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).</p> <p>Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem profil</p>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</p> <p>Działaniami niepożądanymi we wszystkich stopniach nasilenia, które wystąpiły u ≥ 10 % z 851 pacjentek przyjmujących produkt Zejula jako jedyne leczenie w badaniach PRIMA (200 mg lub 300 mg) i NOVA, były nudności, niedokrwistość, małopłytkowość, zmęczenie, zaparcia, wymioty, ból głowy, bezsenność, zmniejszenie liczby płytek, neutropenia, ból brzucha, zmniejszenie łaknienia, biegunka, duszność, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, zmniejszenie liczby neutrofilii, kaszel, bóle stawów, ból pleców, zmniejszenie liczby białych krwinek i uderzenia gorąca. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u > 1 % leczonych osób były małopłytkowość i niedokrwistość.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL Zejula.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [2] Interwencja wnioskowana	Zejula® (Niraparyb, kapsułki twarde) [111] Komparator
	<p>bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 21% i 6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (22%), nudności (10%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,7%), nudności (3,6%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL Lynparza i ponadto zostaną przedstawione w analizie klinicznej.</p>	
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/002 56 tabletek powlekanych (100 mg) EU/1/14/959/003 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (100 mg) EU/1/14/959/004 56 tabletek powlekanych (150 mg) EU/1/14/959/005 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (150 mg)	EU/1/17/1235/001 EU/1/17/1235/002 EU/1/17/1235/003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: -.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9.2. PODZIAŁ HISTOLOGICZNY NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH JAJNIKA

Tabela 27. Klasyfikacja histologiczna nowotworów złośliwych jajnika według WHO [11], [12], [13].

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

9.3. SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE BADAŃ WYKONYWANYCH W CZASIE DIAGNOSTYKI POD KĄTEM RAKA JAJNIKA

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

- niewielka ruchomość lub nieruchomość guza;
- niewielka bolesność lub niewrażliwość guza na badanie;
- powiększenie guza w krótkim okresie obserwacji;
- guzy występujące obustronnie (nawet w 79% przypadków raka);
- wielkość guza: średnica >10 cm [34].

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest metodą, która pozwala na poznanie etiologii i umiejscowienie zmiany w obrębie przydatków [33]. USG guza pozwala na:

- określenie umiejscowienia guza;
- określenie lokalizacji (guz jedno lub obustronny);
- określenie rozmiarów guza i jego objętości;
- dokonanie oceny morfologicznej guza (indeks morfologiczny);
- przeprowadzenie badania przepływów naczyniowych z zastosowaniem kolorowego Dopplera;
- stwierdzenie obecności płynu w jamie otrzewnowej;
- stwierdzenie obecności niektórych ognisk przerzutowych, powiększenia węzłów chłonnych [33].

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 [33].

Urografia uwidocznia przemieszczenia układu moczowego spowodowane guzem, miejsca ucisku lub zwężenia. Nie może być jednak wykonywana w przypadku podwyższonego stężenia kreatyniny. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej pozwala na dokładniejsze określenie lokalizacji guza i ewentualnych przerzutów. Może ujawnić przemieszczenie i zwężenie moczowodów, przemieszczenie nerki lub zmiany jej kształtu powodowane rozrastającym się guzem. Tomografia komputerowa zalecana jest szczególnie w przypadkach podejrzenia dużego zaawansowania nowotworu w celu oceny dokładnej lokalizacji guza oraz ewentualnych przerzutów [33].

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 [33], [35]. Interpretacja wyników stężenia CA 125 powinna być przeprowadzana ze szczególną ostrożnością, z uwagi na zmienną specyficzność markera zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych [35]. Stężenie powyżej normy może towarzyszyć endometriozie, mięśniakom macicy, stanom zapalnym narządów miednicy małej, chorobom wątroby czy I trymestrowi ciąży. Antygen CA 125 jest obecny na powierzchni 80% komórek nieśluzowych nabłonkowych raków jajnika, ale także w nowotworach endometrium, jajowodu, śluzówki kanału szyjki macicy, trzustki, okrężnicy, sutka i płuc [33]. 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 wg FIGO) to jednak Europejska Grupa do spraw Markerów Nowotworowych (ang. *European Group on Tumor Markers*, EGTM) rekomenduje

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



przeprowadzanie oznaczeń CA 125 w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i nowotworowych, ulokowanych w regionie miednicy mniejszej wśród kobiet po menopauzie. W praktyce klinicznej często stosuje się oznaczenia poziomów CA 125 podczas obserwacji chorych po leczeniu operacyjnym czy ogólnoustrojowym, u pacjentek, u których przed zastosowaniem terapii stężenie CA 125 było wysokie [35].

Obecność guza jedynie w przydatkach odnotowuje się we wczesnych stopniach zaawansowania (25-30% przypadków), natomiast u pacjentek z zaawansowanym nowotworem (ok. 70% przypadków) dodatkowo stwierdza się obecność płynu w jamie brzusznej i/lub opłucznej oraz podwyższone stężenie antygenu CA-125. U niektórych pacjentek jajniki mogą mieć prawidłową wielkość lub być nieznacznie powiększone, pomimo występowania rozsiewu raka w jamie brzusznej. We wszystkich przypadkach guzów jajnika rekomendowane jest obliczenie indeksu RMI (ang. *risk of malignancy index*; **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) 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 28. Sposób obliczania wskaźnika RMI (ang. *risk of malignancy index*).

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA1/2*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



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

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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 niezależnie od obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> . Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDAKTOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	23.06.2023

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1 i 2.2, rozdz. 9.2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analizy jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i rozdz. 9.3.
<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.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów 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, niezależnie od mutacji *BRCA*. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.4. i 2.5, rozdz. 5.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.7.3.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1, 2.2, 2.4, 2.7.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.1

<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.1
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.10.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.