



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

pegylowana doxorubicyna liposomalna
**w leczeniu nowotworów złośliwych przestrzeni
zastrzeniowej i otrzewnej oraz jajowodu**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności rozszerzenia katalogu
chemioterapii ujętego w załączniku C.22

Opracowanie nr: BP.422.17.2024.MKS

Data ukończenia: 22.08.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DDD	ang. Daily Drug Dose; dzienna dawka terapeutyczna
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
komunikat/baza LEK	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-lek/</p>
komunikat/baza SWIAD	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/</p>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	ang. Network Meta-Analysis; metaanaliza sieciowa
RWD/RWE	ang. Real World Data / Real World Evidence; dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD / ±	ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie	6
3. Problem decyzyjny	7
4. Problem zdrowotny – rak jajnika, jajowodu i otrzewnej.....	9
5. Charakterystyka technologii ocenianej – pegylowana doksorubicyna liposomalna	10
6. Dowody naukowe	13
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
6.2. Opis badań włączonych do analizy	14
6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu Newhouse 2023	14
6.4. Podsumowanie materiału klinicznego	22
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
8. Rzeczywista praktyka leczenia.....	26
8.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	26
8.2. Liczebność populacji	26
8.3. Wykorzystanie opcji terapeutycznych w leczeniu raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.....	29
9. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego	31
9.1. Założenia	31
9.1.1. Populacja	31
9.1.2. Koszty	31
9.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	32
10. Źródła.....	33
11. Załączniki.....	34
11.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 12.12.2023 r.)	34
11.2. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 12.12.2023 r.)	34

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

28.07.2024 r.
PLR2.4504.876.2024.ZL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leki zawarte w katalogu chemioterapii w załączniku C.22 w leczeniu:

ICD-10: C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaostrieniowej i otrzewnej,

ICD-10: C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa	Postać	Moc	Podmiot Odpowiedzialny	Czy refund.?
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM (w postaci do podania dożylnego)				
Caelyx pegylated liposomal	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2 mg/ml	Baxter Holding B.V.	TAK
Celdoxome pegylated liposomal	Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji	2 mg/ml	YES Pharmaceutical Development Services GmbH	NIE
ZOLSKETIL pegylated liposomal	Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji	2 mg/ml	Accord Healthcare S.L.U.	TAK

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146), pismem z dnia 28 lipca 2024 r., znak PLR2.4504.876.2024.ZL (data wpływu do AOTMiT 28.07.2024 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, dotyczących zasadności rozszerzenia katalogu chemioterapii w załączniku C.22 o kody ICD-10:

- C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaostrieniowej i otrzewnej,
- C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych.

W zleceniu wskazano na uwzględnienie w przygotowywanych materiałach poniższych kwestii:

- zasadności klinicznej zastosowania danej substancji czynnej w danej jednostce chorobowej;
- oszacowania populacji pacjentów;
- oceny wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o poszerzeniu aktualnego zakresu wskazań dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej.

Dodatkowo Ministerstwo zwróciło się z prośbą o przygotowanie analizy do 29 sierpnia 2024 r.

2.2. Zakres prac analitycznych zrealizowanych w raporcie

Z uwagi na ograniczony w zleceniu czas na realizację niniejszego zlecenia wypracowano strategię realizacji podniesionych problemów. Opracowanie zawiera:

- Analizę dokumentów z wytycznymi praktyki klinicznej, stanowisk towarzystw naukowych i ekspertów w zakresie leczenia nowotworów.
- Przegląd systematyczny danych z najwyższego poziomu wiarygodności dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa stosowania pegylowanej doksorubicyny liposomalnej.
- Wyniki analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych przeprowadzonego przez analityków Agencji w oparciu o surowe dane sprawozdawcze NFZ zebrane w komunikacie SWIAD¹. Badanie zawiera analizę wielkość populacji, dynamiki zmian, kwoty refundacji całkowitej.

¹ Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiad/>

3. Problem decyzyjny

Procedowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych jest wynikiem ujednoczenia brzmienia wskazań ujętych w załącznikach do katalogu chemioterapii w kontekście licznych zmian administracyjnych. Zmiany te związane były ze przeniesieniem substancji czynnych z produktów kontraktowych związanych z programami lekowymi do produktów kontraktowych dla chemioterapii. Pegylowana doxorubicyna liposomalna jest refundowana zgodnie z załącznikiem C.22 nieprzerwanie od 1 lipca 2012 roku. Zakres refundowanych wskazań jest spójny z pełnym zakresem wynikającym z rejestracji produktów:

- kod C46 wraz z podkodami – mięsak Kaposi'ego;
- kod C50 wraz z podkodami – rak piersi;
- kod C56 – rak jajnika;
- kod C90 wraz z podkodami – szpiczak mnogi.

Bewacyzumab w skojarzeniu z pegylowaną doxorubicyna liposomalną

Planowane rozszerzenie zakresu o kody C48 i C57 wiąże się częściowo z podjętą decyzją o przeniesieniu finansowania bewacyzumabu z programu lekowego B.50 do katalogu chemioterapii.

Zgodnie z rejestracją produktu Avastin² bewacyzumab wskazany jest m.in. do stosowania **w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doxorubicyną** w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny **raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Bewacyzumab w programie B.50 był finansowany od 1 marca 2013 roku, wówczas zakres refundowanych wskazań obejmował histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a w tytule zamieszczono rozpoznania C56, C57 oraz C48.

Z dniem 1 listopada 2023 roku bewacyzumab został przeniesiony z finansowania w programie B.50 do finansowania w chemioterapii, zgodnie z załącznikiem C.82.a.

- (...) 3. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej **w skojarzeniu z paklitaksemem, topotekaniem inj. lub pegylowaną liposomalną doxorubicyną** pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia bewacyzumabem ani innych inhibitorów lub leków działających na receptor dla VEGF oraz ze stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Tabela z możliwymi ICD-10 obejmuje sprecyzowany zakres wskazań: pierwotnego raka otrzewnej (C48.1, C48.2, C48.8), raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57.0, C57.4).

Powyższa rozbieżność zakresów wskazań refundowanych mogła być wyzwaniem przy rozliczeniach świadczeniodawców z płatnikiem publicznym. Wynika to z faktu, że zastosowanie pegylowanej liposomalnej doxorubicyny w leczeniu raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej nie występuje w zapisach właściwych Charakterystyk Produktów Leczniczych ujętych w załączniku C.22, czy też w zakresie wskazań zgodnych z klasyfikacją ICD-10.

Trabectedyna w skojarzeniu z pegylowaną doxorubicyną liposomalną

Poszerzenie zakresu wskazań dla pegylowanej doxorubicyny liposomalnej ma również związek z równolegle prowadzoną w Agencji oceną w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2024 roku, znak PLR2.4504.794.2024.ZL, dotyczącym przeniesienia substancji czynnej trabectedyny z programu lekowego B.8. leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (ICD-10: C48,C49) do katalogu leków refundowanych w chemioterapii na podstawie projektu załącznika.

Przekazany projekt obejmuje dwie populacje pacjentów, poza mięsakami tkanek miękkich planowane jest finansowanie trabectedyny w leczeniu pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem **jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej**, u których nie jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny, **w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doxorubicyną**.

² ANEKS I, CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO AVASTIN

https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf

Trabectedyna jest refundowana w programie lekowym B.8 od 1 lipca 2012 roku, w leczeniu zaawansowanego miejscowo (nieresekcyjnego) lub przerzutowego mięsaka o typie histologicznym tłuszczakomięsaka (liposarcoma) lub mięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma). Przez 12 lat funkcjonowania tego programu zasadniczy zakres wskazań nie uległ zmianie.

Zgodnie z rejestracją produktu Yondelis³ **trabectedyna w skojarzeniu z pegylovaną liposomalną doksorubicyną** jest wskazana w leczeniu pacjentów z wznową **raka jajnika wrażliwego na związki platyny**. Podobnie jak w przypadku produktów zawierających pegylovaną doksorubicynę liposomalną (Caelyx, Celdoxome, Zolsketil), we wskazaniu rejestracyjnym wymieniony jest wyłącznie jajnik.

Projektowana tabela z możliwymi ICD-10 obejmuje wyłącznie rozpoznania ograniczone do postaci trójznakowej: pierwotnego raka otrzewnej (C48), raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57).

Jak wynika z korespondencji wewnętrznej między Ministerstwem Zdrowia, a Konsultantami w dziedzinie onkologii klinicznej – Wojewódzkim prof. Piotrem Potemskim oraz Krajowym prof. Maciejem Krzakowskim poszerzenie zakresu refundacji o leczenie raka jajnika, jajowodu i otrzewnej jest klinicznie uzasadnione. Ponadto prof. Krzakowski wskazał, że uzupełnienie katalogu dla trabectedyny o kody ICD-10: C48 i C57 jest uzasadnione medycznie. Nowotwory jajowodu (C57) i otrzewnej (C48) występują rzadko. Wytyczne postępowania traktują identycznie chore na raka jajnika oraz jajowodu i otrzewnej. Zwiększenie liczby leczonych chorych będzie bardzo niewielkie.

Zdanie końcowe

W związku z analizą problemu decyzyjnego, w którym przedstawiono kompleksowo sytuację refundacyjną możliwych skojarzeń terapeutycznych oraz kontekst zmian, które weszły w życie jak i tych, które są na etapie planowania uznano, że niniejsza **ocena dotyczy stosowania pegylowanej doksorubicyny liposomalnej w raku jajowodu oraz pierwotnym nowotworze otrzewnej**.

Uwaga analityczna

Analitycy Agencji zwracają uwagę na następującą kwestię:

- funkcjonujący załącznik C.82.a zawiera definicję populacji docelowej uprawnionej do refundacji skojarzenia bewacyzumabu z pegylovaną doksorubicyną liposomalną, rozumianej jako dorośli pacjenci z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, bez wcześniejszego leczenia bewacyzumabem ani innymi inhibitorami lub lekami działającymi na receptor dla VEGF oraz ze stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- projektowany załącznik dla trabectedyny również zawiera definicję populacji docelowej uprawnionej do refundacji skojarzenia trabectedyny z pegylovaną doksorubicyną liposomalną, rozumianej jako pacjentki z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których nie jest przeciwwskazane zastosowanie schematu zawierającego związek platyny;
- projektowany załącznik dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej zawiera jedynie informacje o wskazaniach wg klasyfikacji ICD-10 bez precyzowania populacji docelowej.

³ ANEKS I, CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO YONDELIS

https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_pl.pdf

4. Problem zdrowotny – rak jajnika, jajowodu i otrzewnej

Rak jajnika (ICD-10: C56)

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. 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.

Rak jajowodu (ICD-10: C57)

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.

Pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C48)

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.

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.

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

Analiza problemu decyzyjnego. Lynparza® (olaparyb) 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, Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, Czerwiec 2023

5. Charakterystyka technologii ocenianej – pegylowana doksorubicyna liposomalna

Produkty lecznicze: Caelyx pegylated liposomal; Celdoxome pegylated liposomal; ZOLSKETIL pegylated liposomal

Chlorowodorek doksorubicyny zamknięty w liposomach, których powierzchnia pokryta jest metoksypolietylenoglikolem wskazany jest do stosowania w leczeniu:

- jako monoterapia raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia pierwszego rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem;
- pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują;
- mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (< 200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych.

Właściwości farmakologiczne:

- Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej helisie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji.

Dane o bezpieczeństwie:

- Jako ciężkie działania niepożądane (działania niepożądane stopnia 3./4. występujące u ≥ 2% pacjentów) zgłoszono: neutropenię, zespół PPE, leukopenię, limfopenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, biegunkę, wymioty, nudności, gorączkę, duszność i zapalenie płuc.

Ciężkie działania niepożądane, które zgłaszano rzadziej, to: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, ból brzucha, zakażenie wirusem cytomegalii, w tym cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki i naczyńówki, astenia, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żylna, reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna, toksyczna nekroliza naskórka i zespół Stevensa-Johnsona.

- Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z nowotworem piersi/jajnika był zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE). Całkowita częstość zgłoszonych przypadków zespołu PPE wynosiła 41,3% w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z nowotworem piersi i 51,1% w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z nowotworem jajnika. Działania te miały na ogół przebieg łagodny, a odsetek przypadków o ciężkim przebiegu (stopień 3.) wynosił, odpowiednio, 16,3% i 19,6% pacjentek. Częstość przypadków zagrażających życiu (stopień 4.) wynosiła < 1%. Zespół PPE rzadko prowadził do trwałego zaprzestania leczenia (1,9% i 10,8%). Zespół PPE stwierdzono u 16% pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach w skojarzeniu z bortezomibem. Zespół PPE stopnia 3. stwierdzono u 5% pacjentów. Nie odnotowano żadnego przypadku zespołu PPE stopnia 4. Odsetek przypadków zespołu PPE był znacznie mniejszy w populacji pacjentów z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS (1,3% przypadków wszystkich stopni łącznie, 0,4% przypadków stopnia 3., brak przypadków stopnia 4.).
- Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego często występowały w badaniach klinicznych dotyczących doksorubicyny w pegylowanych liposomach i mogą być związane z zakażeniami oportunistycznymi w populacji pacjentów z AIDS. Zakażenia oportunistyczne są obserwowane u pacjentów z mięsakiem Kaposiego leczonych doksorubicyną w pegylowanych liposomach i są często obserwowane u pacjentów z indukowanym HIV niedoborem odporności. Najczęściej obserwowanymi w badaniach klinicznych zakażeniami oportunistycznymi były: kandydoza, cytomegalia, opryszczka zwykła, zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii* i zakażenia *Mycobacterium avium*.

- Zwiększenie częstości występowania zastoinowej niewydolności serca obserwowano podczas leczenia doksorubicyną po podaniu skumulowanej dawki > 450 mg/m² pc. w ciągu życia, lub po podaniu mniejszej dawki u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony mięśnia sercowego. Biopsja mięśnia sercowego, wykonana u 9 spośród 10 pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS, otrzymujących skumulowane dawki doksorubicyny w pegyloanych liposomach większe niż 460 mg/m² pc., nie wykazała indukowanej przez antracykliny kardiomiopatii. Zalecana dawka doksorubicyny w pegyloanych liposomach u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS wynosi 20 mg/m² pc. co 2-3 tygodnie. Skumulowana dawka, po której kardiotoxycznosc stanowiłaby zagrożenie dla tych pacjentów (> 400 mg/m² pc.), występowałaby po ponad 20 kursach leczenia doksorubicyną w pegyloanych liposomach przez 40 do 60 tygodni.

Przedawkowanie

- Ostre przedawkowanie chlorowodoru doksorubicyny pogłębia toksyczne działania w postaci zapalenia błon śluzowych, leukopenii i małopłytkowości. Leczenie ostrego przedawkowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku obejmuje hospitalizację, podanie antybiotyków, przetoczenie płytek i granulocytów oraz objawowe leczenie zapalenia błon śluzowych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ze względu na różnice w profilach farmakokinetycznych i schematach dawkowania doksorubicyny w pegyloanych liposomach nie należy stosować zamiennie z innymi produktami zawierającymi chlorowodorek doksorubicyny.

- Kardiotoxycznosc

Zaleca się, aby wszyscy pacjenci otrzymujący doksorubicynę w pegyloanych liposomach byli rutynowo poddawani częstemu badaniu EKG. Przemijających zmian w zapisie EKG, takich jak spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST i łagodne zaburzenia rytmu, nie uważa się za bezwzględne wskazanie do przerwania leczenia doksorubicyną w pegyloanych liposomach. Jednakże obniżenie amplitudy zespołu QRS jest uważane za bardziej czuły wskaźnik kardiotoxycznosci. Jeśli wystąpi taka zmiana, koniecznie należy rozważyć wykonanie najbardziej jednoznacznego testu określającego uszkodzenie mięśnia sercowego przez antracykliny, tj. biopsji mięśnia sercowego.

- Zaburzenia czynności szpiku (mielosupresja)

Wielu pacjentów leczonych doksorubicyną w pegyloanych liposomach ma zaburzoną podstawową czynność szpiku z powodu takich czynników jak: wcześniej istniejące zakażenie HIV, liczne, stosowane równocześnie lub wcześniej leki, lub nowotwory z zajęciem szpiku kostnego. W podstawowym badaniu u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących dawkę 50 mg/m² pc. zaburzenie czynności szpiku miało nasilenie niewielkie lub umiarkowane, było odwracalne i nie towarzyszyły mu epizody zakażeń z neutropenią lub posocznicą. Ponadto w kontrolowanym badaniu klinicznym, oceniającym doksorubicynę w pegyloanych liposomach wobec topotekanu, częstość występowania posocznicy, związanej z leczeniem była istotnie mniejsza u pacjentek z rakiem jajnika leczonych doksorubicyną w pegyloanych liposomach niż w grupie otrzymującej topotekan. Podobnie niski wskaźnik zaburzeń czynności szpiku obserwowano u pacjentek otrzymujących doksorubicynę w pegyloanych liposomach z powodu raka piersi z przerzutami w badaniu klinicznym w pierwszej linii leczenia. W przeciwieństwie do pacjentek z rakiem piersi lub rakiem jajnika zahamowanie czynności szpiku wydaje się być działaniem niepożądanym, ograniczającym wielkość dawki u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego w przebiegu AIDS. Ze względu na możliwość zaburzenia czynności szpiku w czasie leczenia doksorubicyną w pegyloanych liposomach należy często oznaczać liczbę krwinek. Badanie powinno być wykonywane przynajmniej przed podaniem każdej dawki doksorubicyny w pegyloanych liposomach.

- Wtórne hematologiczne nowotwory złośliwe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych uszkadzających DNA, u pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu z doksorubicyną w pegyloanych liposomach obserwowano wtórne, ostre białaczki szpikowe i mielodysplazje. Z tego powodu każdy pacjent otrzymujący doksorubicynę musi pozostawać pod kontrolą hematologiczną.

- Wtórne nowotwory złośliwe jamy ustnej

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wtórnego raka jamy ustnej u pacjentów narażonych na długotrwałe (ponad rok) działanie doksorubicyny w pegyloanych liposomach oraz u pacjentów otrzymujących skumulowaną dawkę doksorubicyny w pegyloanych liposomach większą niż 720 mg/m² pc. Przypadki

wtórnego raka jamy ustnej stwierdzano zarówno podczas terapii doksorubicyną w pegyloowanych liposomach oraz do 6 lat po podaniu ostatniej dawki. Należy regularnie badać pacjentów czy nie występują u nich owrzodzenia jamy ustnej ani jakiegokolwiek dyskomfort w jamie ustnej co mogłoby wskazywać na wtórny raka jamy ustnej.

- Reakcje związane z wlewem

W kilka minut po rozpoczęciu wlewu doksorubicyny w pegyloowanych liposomach mogą wystąpić poważne i czasami zagrażające życiu, reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne z objawami takimi jak: astma, nagłe zaczerwienienie, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, gorączka, nadciśnienie, tachykardia, świąd, potliwość, skrócony oddech, obrzęk twarzy, dreszcze, ból pleców, ucisk w klatce piersiowej i gardle i (lub) niedociśnienie. Bardzo rzadko, w związku z reakcjami związanymi z wlewem, obserwowano także drgawki. Czasowe wstrzymanie wlewu zwykle powoduje ustanie tych objawów bez konieczności dalszego ich leczenia. Jednakże leki niezbędne do leczenia tych objawów (np. przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, adrenalina i przeciwdrgawkowe), jak również sprzęt pierwszej pomocy muszą być dostępne do natychmiastowego użycia. U większości pacjentów, po ustąpieniu wszystkich objawów bez nawrotu, można wznowić podawanie doksorubicyny. Reakcje związane z wlewem rzadko występują w kolejnych cyklach leczenia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem, pierwszą dawkę należy podawać z szybkością nie większą niż 1 mg/minutę.

- Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPE)

Zespół PPE charakteryzuje się bolesnymi, plamistymi, zaczerwienionymi wykwitami skórnymi. U pacjentów, u których występuje to zdarzenie, jest ono na ogół widoczne po dwóch lub trzech cyklach leczenia. Do poprawy zazwyczaj dochodzi w ciągu 1–2 tygodni, ale w niektórych przypadkach objawy całkowicie ustępują dopiero po 4 tygodniach lub później. W profilaktyce i leczeniu zespołu PPE stosowana była pirydoksyna w dawce 50–150 mg na dobę oraz kortykosteroidy, jednak nie były one przedmiotem badań III fazy. Inne strategie zapobiegania i leczenia zespołu PPE to: chłodzenie rąk i stóp za pomocą zimnej wody (moczenie, kąpiele lub pływanie), unikanie kontaktu rąk i stóp z nadmiernym ciepłem i gorącą wodą oraz nieokrywanie ich (nienakładanie skarpet, rękawic czy ciasnych butów). Zespół PPE wydaje się być przede wszystkim związany z harmonogramem dawkowania, a jego nasilenie można zmniejszyć przez wydłużenie okresu między dawkami o 1–2 tygodnie. Jednak u niektórych pacjentów reakcja ta może być ciężka i wyczerpująca, przez co może być konieczne przerwanie leczenia.

- Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowa choroba płuc, która może mieć ostry początek, była obserwowana u pacjentów otrzymujących doksorubicynę w pegyloowanych liposomach, w tym notowano przypadki śmiertelne. Jeżeli pacjenci doświadczają pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak duszność, suchy kaszel i gorączka, należy przerwać podawanie tej substancji czynnej, a pacjenta należy niezwłocznie zbadać. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc leczenie należy odstawić.

- Wynaczynienie

Chociaż przypadki miejscowej martwicy w następstwie wynaczynienia zgłaszano bardzo rzadko, doksorubicynę w pegyloowanych liposomach uważa się za substancję drażniącą. Badania na zwierzętach sugerują, że podawanie chlorowodoru doksorubicyny w postaci produktu liposomalnego zmniejsza ryzyko uszkodzenia spowodowanego wynaczynieniem. W razie wystąpienia oznak lub objawów wynaczynienia (np. klucie, rumień) należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć ją ponownie w innej żyły. W złagodzeniu reakcji miejscowej może pomóc przyłożenie w miejscu wynaczynienia lodu przez około 30 minut. Doksorubicyny w pegyloowanych liposomach nie wolno podawać domięśniowo ani podskórnio.

6. Dowody naukowe

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych najwyższej jakości - PS i RCT dotyczących wykorzystania pegylowanej doksorubicyny liposomalnej we wskazaniach obejmujących nowotwory zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej, otrzewnej oraz przydatki żeńskich narządów płciowych niesklasyfikowanych gdzie indziej, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 19 sierpnia 2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 niniejszego opracowania.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli pacjenci z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	pegylowana doksorubicyna liposomalna stosowana zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej z innymi substancjami czynnymi	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	nie ograniczono
Punkty końcowe (O)	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności (z uwzględnieniem skuteczności praktycznej w rodzaju RWD/RWE) i bezpieczeństwa	dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy artykuły pogładowe, mogące mieć istotne znaczenie dla oceny technologii medycznej lub analizowanego problemu zdrowotnego	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły pogładowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji, które po weryfikacji treści zostały uznane za nie mające znamion dowodu odpowiedniej jakości informacji
Inne	publikacje w pełnym tekście, <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim publikacja nie wcześniej niż przed 2019 rokiem	publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

W wyniku przeprowadzonego obecnie przeglądu odnaleziono spełniające kryteria włączenia badania:

- przegląd systematyczny z metaanalizą **Newhouse 2023**.

6.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszej analizy włączono wyłącznie jedno doniesienie z najwyższego stopnia wiarygodności:

- przegląd systematyczny z metaanalizami
 - Newhouse 2023
 - w przeglądzie jednoznacznie wskazano, że rak jajnika, jajowodu i otrzewnej, określany jest zbiorczo jako rak jajnika;
 - aktualizacja przeglądu z 2013 r. (do stycznia 2022 r.);
 - badania z randomizacją (RCT), w których oceniano skuteczność pegylowanej doksorubicyny liposomalnej (PLD) u kobiet, u których zdiagnozowano nawrotowego nabłonkowego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości;
 - ocena skuteczności i bezpieczeństwa PLD stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub bez nich (monoterapia);
 - 26 RCT z udziałem 8 277 uczestników, w których oceniano wpływ PLD w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w nawrotowym nabłonkowym raku jajnika (w rozumieniu poszerzonym, rzadkie nowotwory jakimi są pierwotny rak otrzewnej oraz rak jajowodu, określane są zbiorczo jako rak jajnika) o wysokim stopniu złośliwości:
 - 7 w typie wrażliwym na związki platyny (2 872 uczestników);
 - 11 w typie opornym na związki platyny (3 246 uczestników);
 - 8, w których rekrutowano pacjentów bez względu na status wrażliwości na związki platyny w uprzedniej linii leczenia (2 079 uczestników);
 - punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), zdarzenia niepożądane, jakość życia.

6.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu Newhouse 2023

W aktualizacji zidentyfikowano 683 unikatowe referencje poprzez przeszukiwanie baz danych i przeszukiwanie rejestrów oraz kolejne 6 referencji z innych źródeł.

Po pełnej analizie tytułów i abstraktów 96 badań zakwalifikowano do przeglądu pełnotekstowego.

W wyniku analizy wykluczono 55 badań, z których 17 nie było istotnych, zgodnie z wytycznymi Cochrane (punkt 4.6.5; Lefebvre 2022), pozostałe 38 doniesień zostało szczegółowo omówionych w charakterystyce badań wykluczonych.

Ostatecznie 12 nowych, wcześniej nie opisywanych badań zostało dodanych. Aktualnie przegląd obejmuje 26 badań, z których 23 dostarcza danych właściwych do metaanalizy.

Jakość badań

Większość włączonych badań była badaniami wieloośrodkowymi, z centralną randomizacją i przydziałem leczenia po rejestracji w ośrodku organizującym. W związku z tym ryzyko błędu systematycznego selekcji było niskie. Metody randomizacji nie zostały opisane w sześciu badaniach.

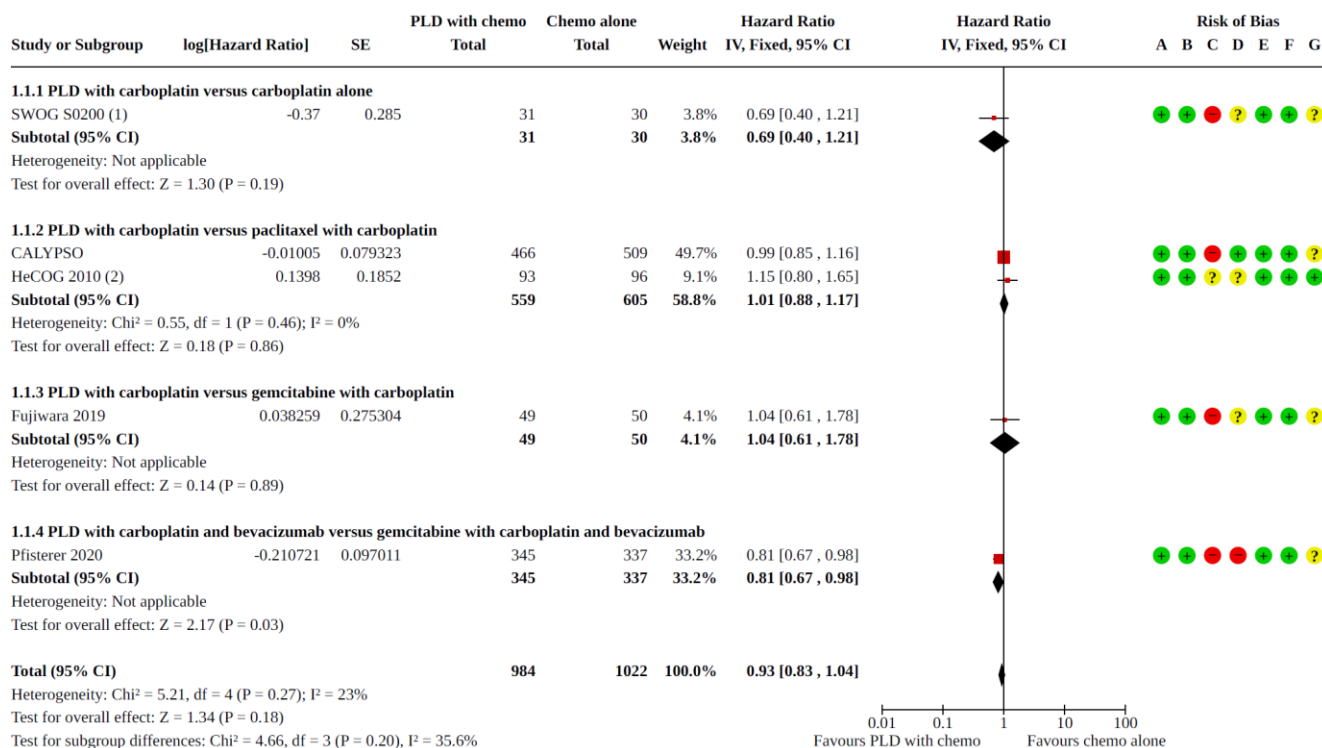
Prawie wszystkie włączone badania były otwarte, tzn. uczestnicy i personel medyczny byli świadomi przydziału do grupy interwencyjnej, dlatego wszystkie te badania były obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Trzy badania przeprowadzono z podwójnie ślełą próbą.

Nawrotowy rak jajnika, jajowodu i otrzewnej wrażliwy na związki platyny

Stosowanie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z chemioterapią prawdopodobnie powoduje:

- niewielką lub żadną różnicę w OS: HR 0,93 (95% CI 0,83; 1,04); $p=0,18$, $I^2 = 23\%$; 5 badań, 2 006 uczestników; dane naukowe o umiarkowanej pewności;

- zwiększenie PFS: HR 0,81 (0,74; 0,89); $p < 0,0001$, $I^2 = 16\%$; 5 badań, 2 006 uczestników; dane naukowe o umiarkowanej pewności;
- niewielką poprawę jakości życia po trzech miesiącach od randomizacji, mierzoną za pomocą kwestionariusza C30 Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka: MD 4,80 (0,92; 8,68); 1 badanie, 608 uczestników; dane naukowe niskiej pewności;
- niewielką lub żadną różnicę w ogólnej liczbie poważnych zdarzeń niepożądanych (stopień ≥ 3): RR 1,11 (0,95; 1,30); $p=0,17$, $I^2 = 0\%$; 2 badania, 834 uczestników; dane naukowe o umiarkowanej pewności.



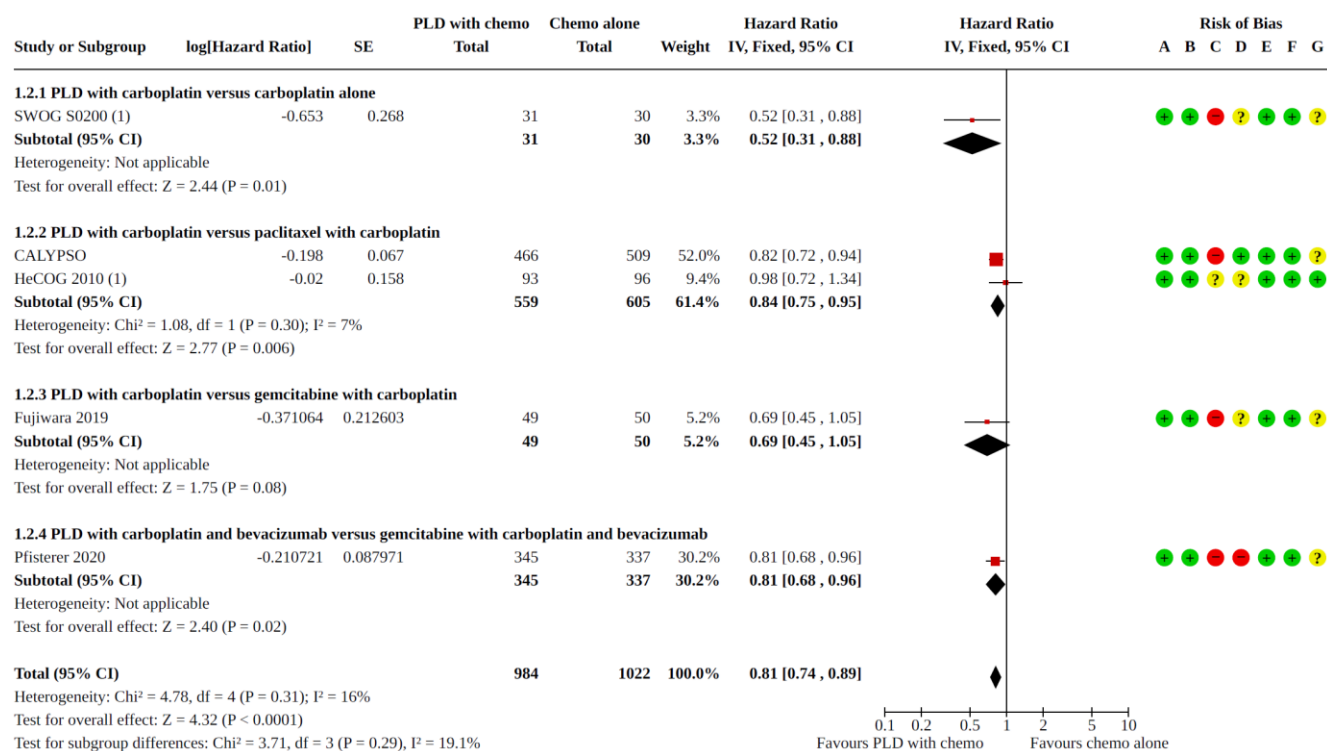
Footnotes

- (1) Final unpublished data
- (2) Unpublished data

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 1. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla przeżycia całkowitego, rak jajnika wrażliwy na związki platyny



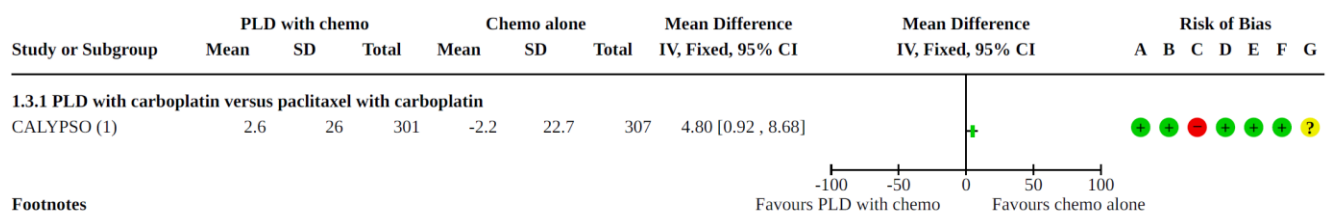
Footnotes

(1) Unpublished data

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 2. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla przeżycia wolnego od progresji, rak jajnika wrażliwy na związki platyny



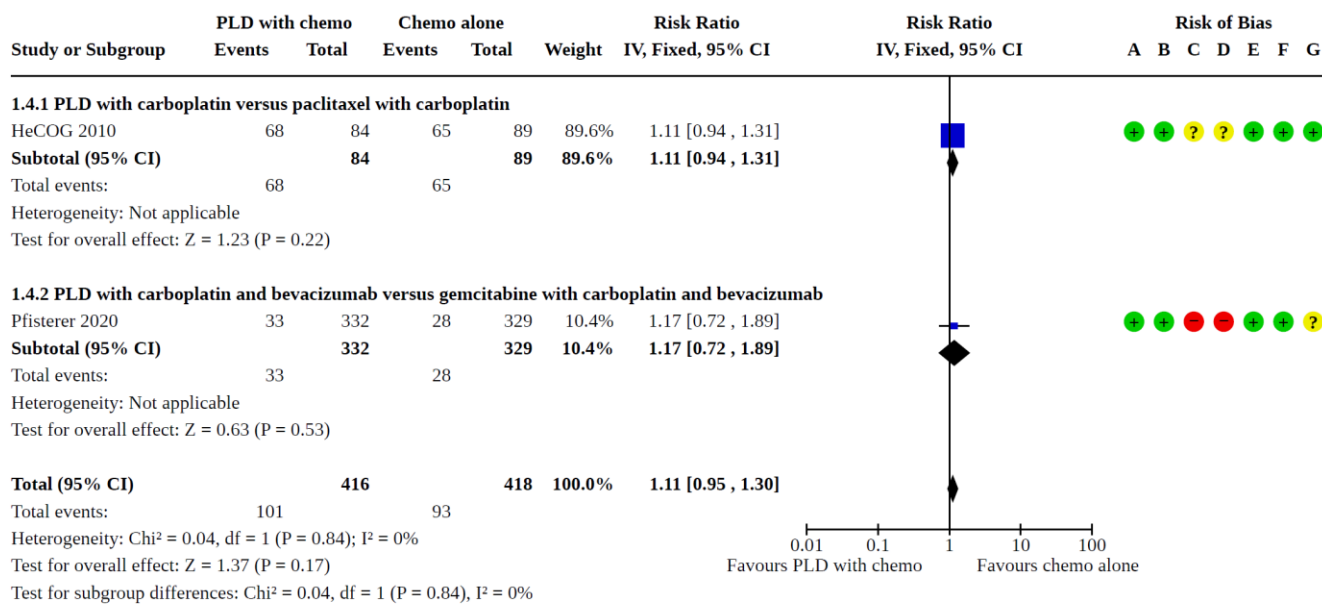
Footnotes

(1) mean change at 3 months post-randomisation measured using by European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 3. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla jakości życia, rak jajnika wrażliwy na związki platyny



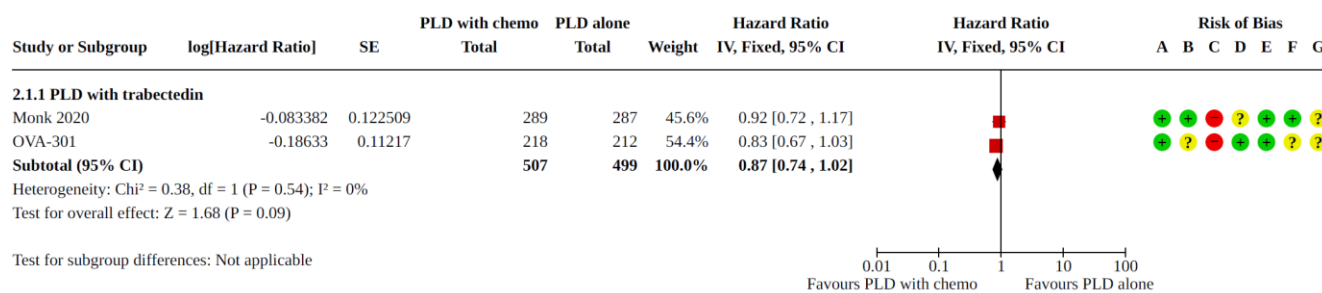
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 4. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, rak jajnika wrażliwy na związki platyny

Stosowanie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej skojarzonej z trabektedyną w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej prawdopodobnie powoduje:

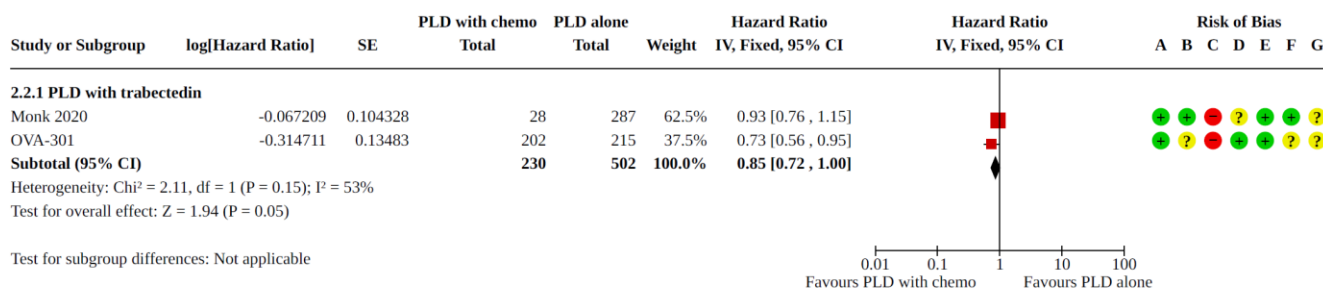
- niewielką lub żadną różnicę w OS: HR 0,87 (0,74; 1,02); p=0,09, I² = 0%; 2 badania, 1 006 uczestników;
- niewielką lub żadną różnicę w PFS: HR 0,85 (0,72; 1,00); p=0,05, I² = 53%; 2 badania, 1 006 uczestników;
- nie było możliwości zestawienia wyników dla zmiany w jakości życia;
- znacznego zmniejszenia częstości występowania zespołu ręka-stopa (stopień ≥3): RR 0,30 (0,15; 0,59); 1 badanie, 568 uczestników.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

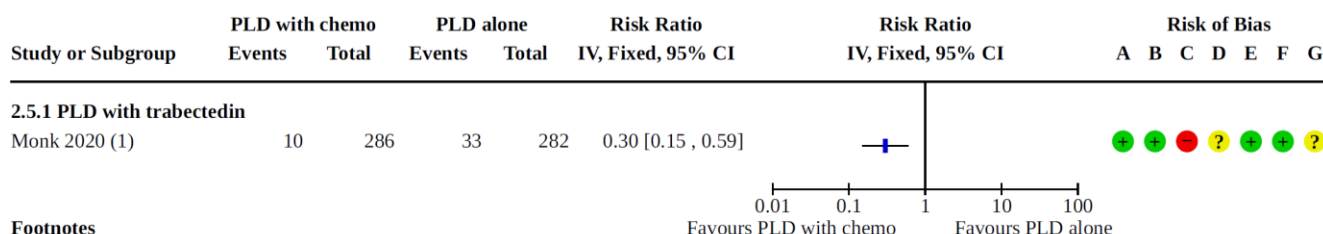
Rysunek 5. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z trabektedyną w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, metaanaliza dla przeżycia całkowitego, rak jajnika wrażliwy na związki platyny



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 6. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z trabektedyną w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, metaanaliza dla przeżycia wolnego od progresji, rak jajnika wrażliwy na związki platyny



Footnotes

(1) treatment-emergent AEs

Risk of bias legend

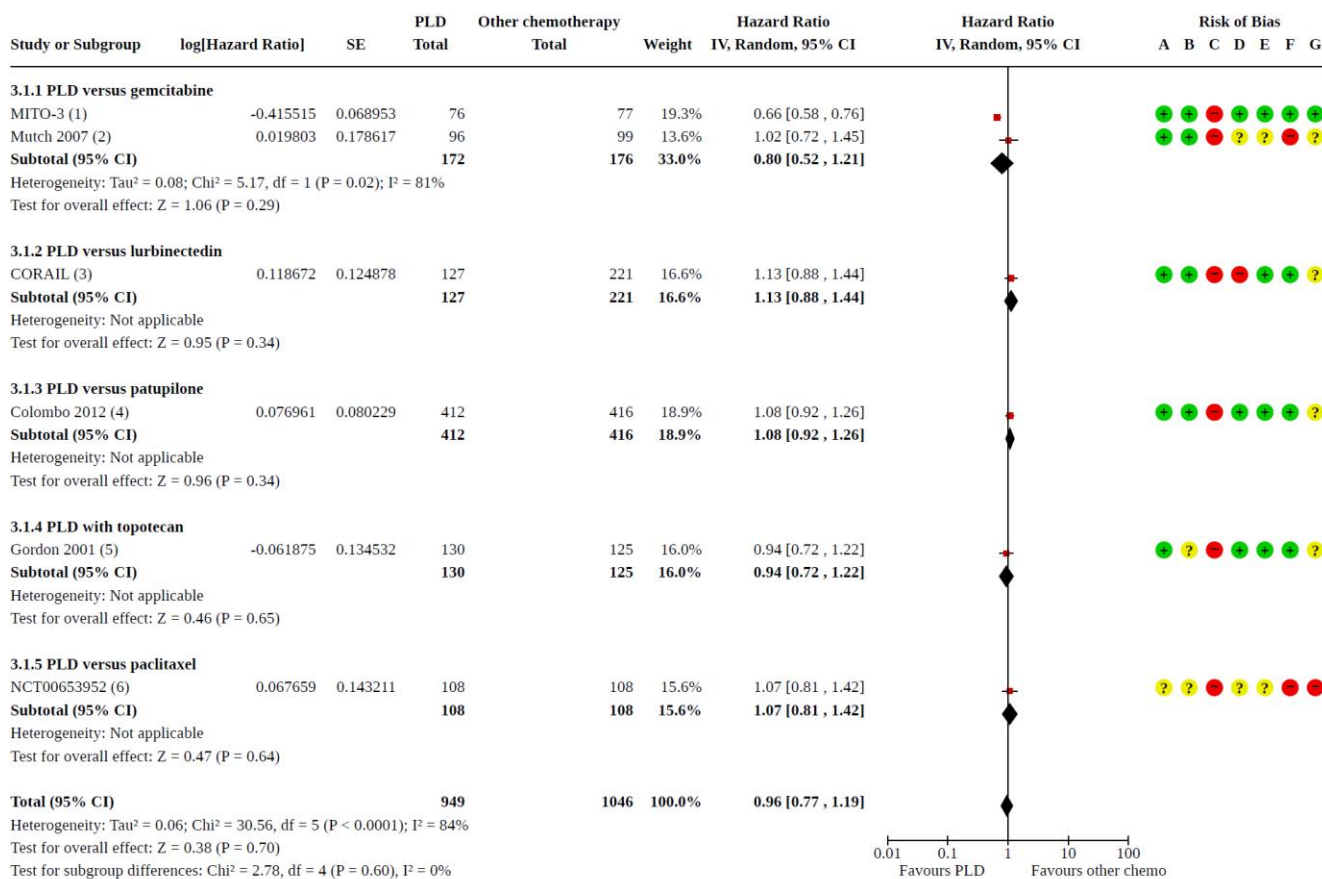
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 7. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z trabektedyną w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, metaanaliza dla częstości występowania zespołu ręka-stopa, rak jajnika wrażliwy na związki platyny

Nawrotowy rak jajnika, jajowodu i otrzewnej oporny na związki platyny

Stosowanie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z chemioterapią prawdopodobnie powoduje:

- niewielką lub żadną różnicę w OS: HR 0,96 (0,77; 1,19); p=0,70, I² = 84%; 6 badań, 1 995 uczestników; dane naukowe o umiarkowanej pewności;
 - analiza wrażliwości z wykorzystaniem badań, do których rekrutowano wyłącznie osoby z nabłonkowym typem raka jajnika opornym na platynę, były zgodne z główną analizą HR 1,08 (0,96; 1,23); 3 badania, 1 369 uczestników;
- niewielką lub żadną różnicę w PFS: HR 0,94 (0,85; 1,04); p=0,23, I² = 0%; 4 badania, 1 803 uczestników; dane naukowe o bardzo niskiej pewności;
 - analiza wrażliwości HR 0,95 (0,83; 1,09); 2 badania, 1 176 uczestników;
- nie było możliwości zestawienia wyników dla zmiany w jakości życia;
- zmniejszenie ryzyka w ogólnej liczbie poważnych zdarzeń niepożądanych (stopień ≥3): RR 0,61 - 0,97; 2 badania, 964 uczestników; dane naukowe o bardzo niskiej pewności.



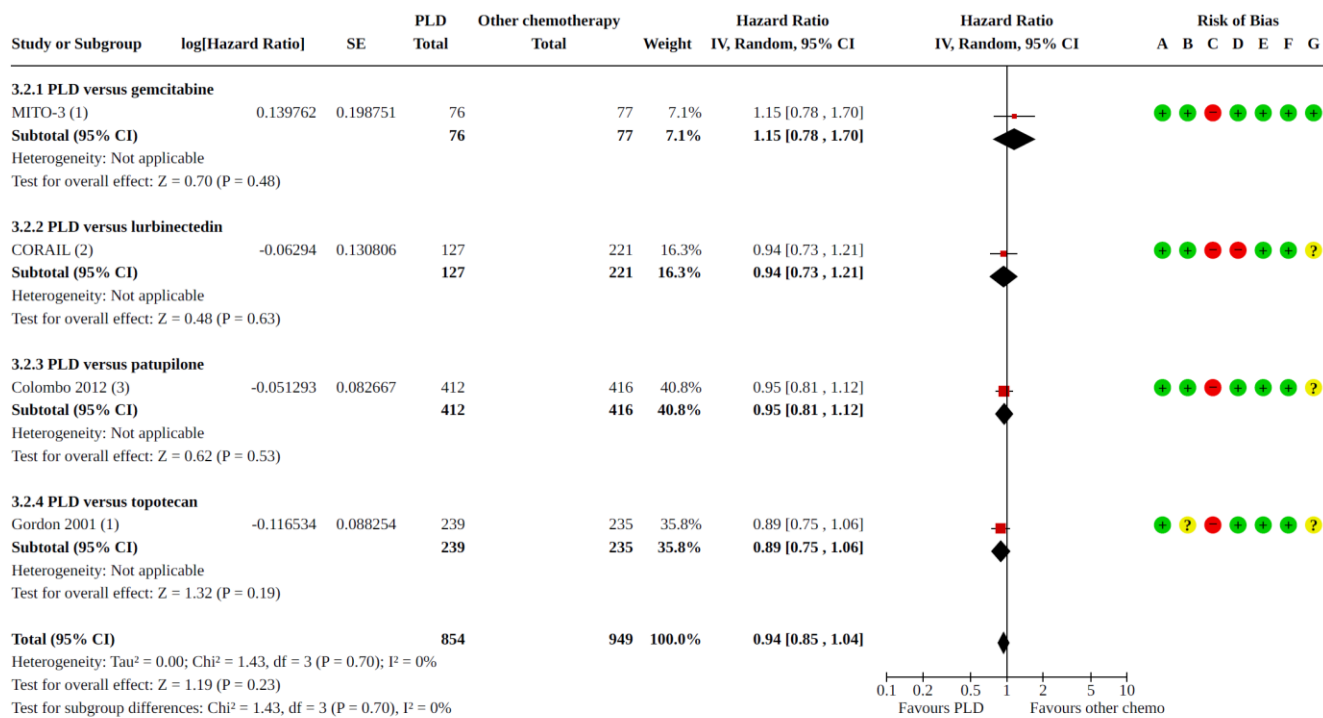
Footnotes

- (1) participants regardless of platinum sensitivity status; recalculated HR for gemcitabine arm as a comparator
- (2) recalculated HR for gemcitabine arm as a comparator
- (3) recalculated HR for lurbectedin arm as a comparator
- (4) recalculated HR for patupilone arm as a comparator
- (5) recalculated HR for topotecan arm as a comparator; participants regardless of platinum sensitivity status
- (6) participants regardless of platinum sensitivity status

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 8. Pegylowana doxorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla przeżycia całkowitego, rak jajnika oporny na związki platyny



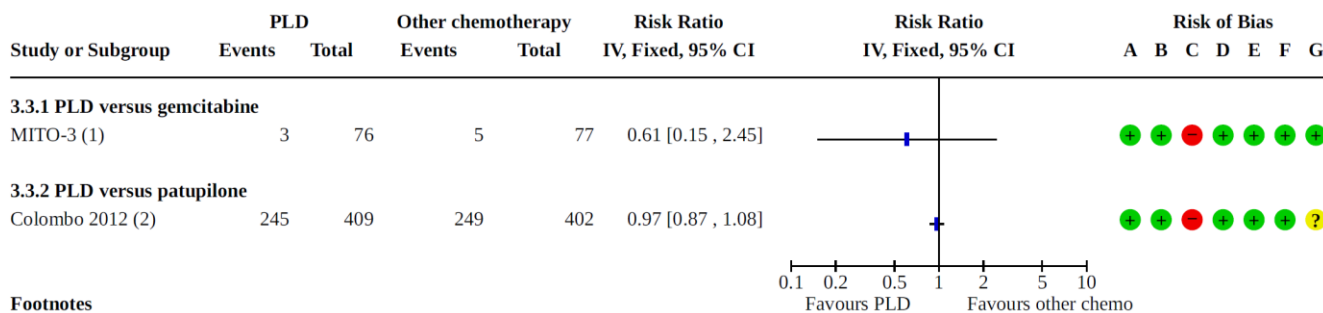
Footnotes

- (1) participants regardless of platinum sensitivity status
- (2) recalculated HR for lurbinectedin arm as a comparator
- (3) recalculated HR for patupilone arm as a comparator

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 9. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla przeżycia wolnego od progresji, rak jajnika oporny na związki platyny



Footnotes

- (1) participants regardless of platinum sensitivity status
- (2) treatment-emergent AEs

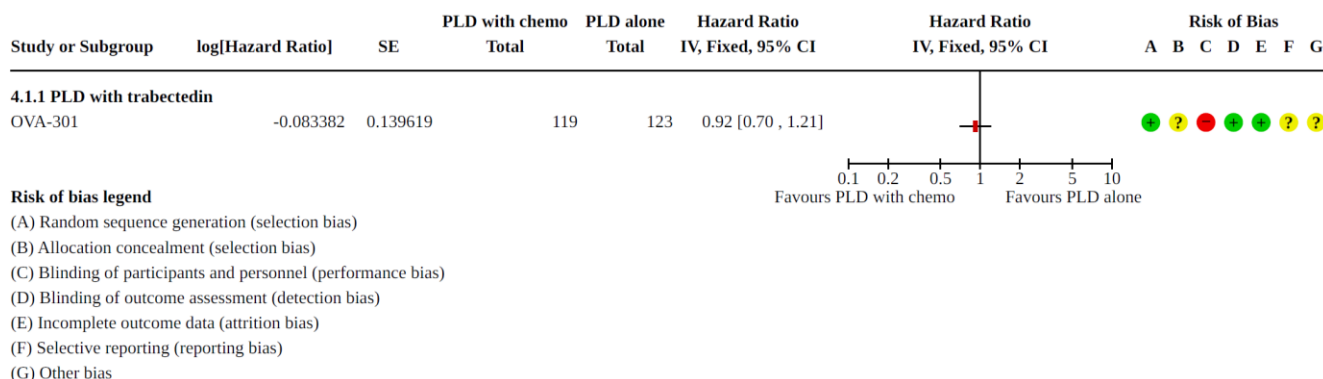
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

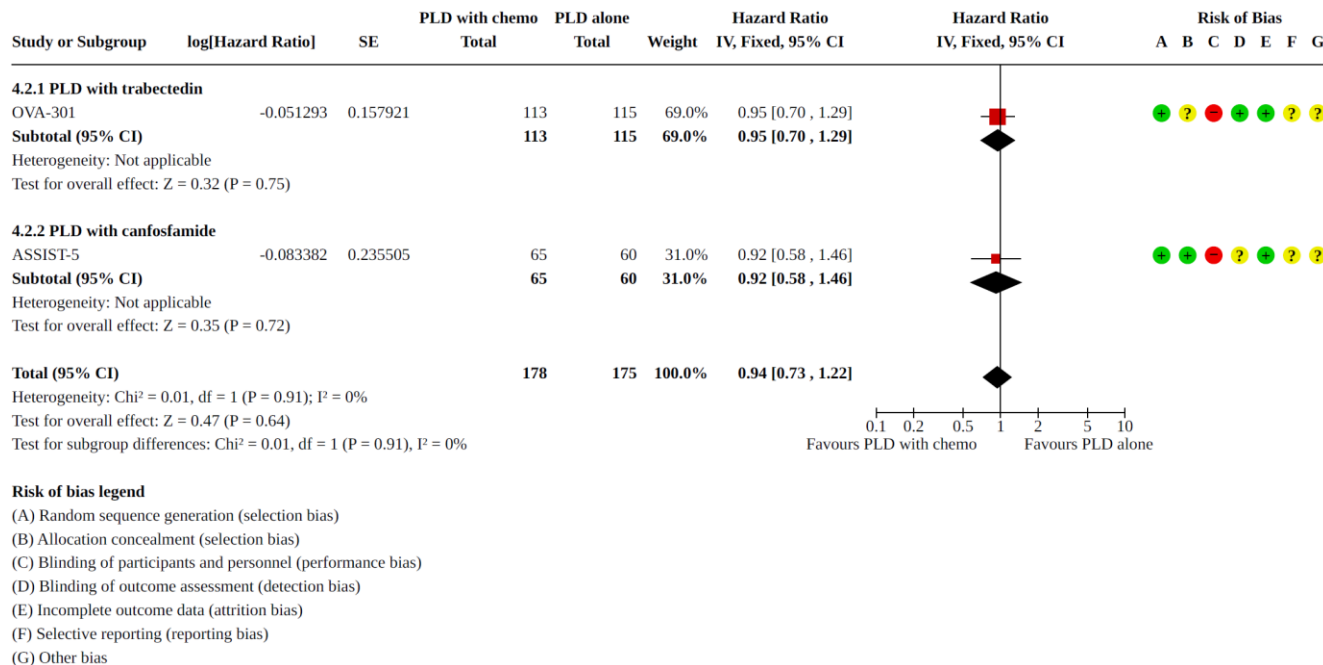
Rysunek 10. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, metaanaliza dla ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, rak jajnika oporny na związki platyny

Stosowanie pegylowanej doxorubicyny liposomalnej skojarzonej z chemioterapią w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doxorubicyny liposomalnej prawdopodobnie powoduje:

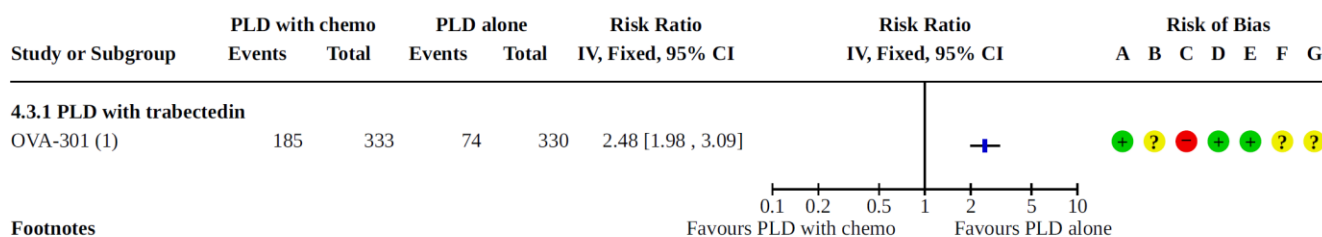
- niewielką lub żadną różnicę w OS: HR 0,92 (0,70; 1,21); 1 badanie, 242 uczestników, dane naukowe o umiarkowanej pewności;
- niewielką lub żadną różnicę w PFS: HR 0,94 (0,73; 1,22); p=0,64, I² = 0%; 2 badania, 353 uczestników; dane naukowe o niskiej pewności;
- nie było możliwości zestawienia wyników dla zmiany w jakości życia;
- zwiększenie ryzyka w ogólnej liczbie poważnych zdarzeń niepożądanych (stopień ≥3): RR 2,48 (1,98; 3,09); 1 badanie, 663 uczestników; dane naukowe o umiarkowanej pewności.



Rysunek 11. Pegylowana doxorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doxorubicyny liposomalnej, metaanaliza dla przeżycia całkowitego, rak jajnika oporny na związki platyny



Rysunek 12. Pegylowana doxorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doxorubicyny liposomalnej, metaanaliza dla przeżycia wolnego od progresji, rak jajnika oporny na związki platyny



Footnotes

(1) participants regardless of platinum sensitivity status; treatment-emergent AEs

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Rysunek 13. Pegylowana doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z monoterapią z wykorzystaniem wyłącznie pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, metaanaliza dla ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, rak jajnika oporny na związki platyny

6.4. Podsumowanie materiału klinicznego

W przypadku nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej wrażliwego na związki platyny zastosowane uprzednio pegylowana doksorubicyna liposomalna (PLD) w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią w porównaniu z alternatywną konwencjonalną chemioterapią prawdopodobnie powoduje niewielką lub żadną różnicę w OS, zwiększa szansę na dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS). Skojarzenie PLD i chemioterapii może nieznacznie poprawić jakość życia, ale nie stanowi to klinicznie istotnej różnicy.

W zakresie raka opornego na związki platyny monoterapia PLD w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią prawdopodobnie powoduje niewielką lub żadną różnicę w OS. Dowody naukowe dotyczące wpływu PLD na PFS, ogólne ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień ≥3.) jest nieznaczący. Skojarzenie PLD z konwencjonalną chemioterapią w porównaniu z samą PLD prawdopodobnie powoduje niewielką lub żadną różnicę w OS i może skutkować niewielką lub żadną różnicą w PFS. Stosowanie skojarzenia prawdopodobnie zwiększa ogólne ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień ≥3).

W kilku badaniach stosowano PLD w porównaniu z lekami celowanymi (olaparyb, lifastuzumab, apatynib, trebaninib, vintafolid, olratumab) lub immunoterapią (awelumab) lub bez nich. Nowe leki są często testowane u uczestników z nawrotem choroby, a PLD jest powszechnie stosowana w tych populacjach pacjentów, więc jest częstą chemioterapią "z wyboru lekarza". Ze względu na niejednorodność terapii i ich celów, nie było możliwe przedstawienie porównań, ponieważ pewność tych kombinacji leczenia jest niska lub bardzo niska.

Ograniczenia

- przegląd dowodów został ograniczony tylko na przeglądy systematyczne oraz badania RCT
- przegląd został ograniczony czasowo (2019-2024);
- przegląd nie dostarcza danych klinicznych dla wszystkich potencjalnych jednostek chorobowych.

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach, w dniu 21 sierpnia 2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
- europejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
- zagraniczne:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>).

Wykorzystano słowa kluczowe związane z następującymi stanami klinicznymi:

- nabłonkowy rak jajnika, rak jajnika, rak jajowodu, rak trąbki fallopii, pierwotny rak otrzewnej.

Odnalezione wytyczne ograniczono do aktualnych wytycznych, rozumianych jako opublikowane lub zrewidowane nie wcześniej niż przed 2019 rokiem.

Polskie wytyczne nie zostały zaktualizowane od 2013 roku, w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszym dokumencie. Odnalezione dokumenty włączone od analizy obejmowały wytyczne towarzystwa na poziomie europejskim (ESMO 2023) oraz dokument amerykański (NCCN 2024). Wytyczne zgodnie wskazują, że pegylowana doxorubicyna liposomalna pomimo faktu, że nie jest najnowszą technologią medyczną w leczeniu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej znajduje swoje zastosowanie. Ponadto stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych w różnych pod względem oporności na schematy chemioterapii oparte o związki platyny populacjach pacjentów. Zalecane są zarówno monoterapia z wykorzystaniem PLD – pacjentki, które nie są najlepszymi kandydatkami do ponownego zastosowania związków platyny (platynooporny typ nowotworu), jak i terapia skojarzona co najmniej ze związkiem platyny lub dodatkowo bewacyzumabem.

Skojarzenie PLD z trabektedyną oceniane równolegle nie jest preferowanym sposobem leczenia przez wytyczne NCCN. Wytyczne europejskie wskazują na niepewną skuteczność tego połączenia w populacji pacjentów z nietolerancją związków platyny, u których nastąpił nawrót choroby >6 miesięcy.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2023	<p>Zalecenia w nawrotowym raku jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki, u których doszło do pierwszego nawrotu raka jajnika po >6 miesiącach od ostatniego podania chemioterapii zawierającej związek platyny, powinny zostać poddane ocenie w ośrodku ginekologiczno-onkologicznym z doświadczeniem w chirurgii raka jajnika w celu zidentyfikowania potencjalnych możliwości chirurgicznej cytoredukcji [I, A]. • Pacjenci, u których wcześniej wystąpiła odpowiedź na leczenie chemioterapią z wykorzystaniem związków platyny bez wczesnego nawrotu objawów, powinni być leczeni dubletem na bazie platyny skojarzonej z PLD, gemcytabiną lub paklitakselem w połączeniu z bewacyzumabem <ul style="list-style-type: none"> ○ [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3] <p>lub dubletem na bazie platyny, a następnie leczeniem podtrzymującym terapią PARPi⁴, jeśli uzyskano odpowiedź, a pacjent nie był wcześniej narażony na PARPi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ [I, A; olaparyb z mutacją BRCA1/2: wynik ESMO-MCBS v1.1: 2; ○ niraparib niezależnie od statusu BRCA1/2-mut: wynik ESMO-MCBS v1.1: 3; ○ rukaparib niezależnie od statusu BRCA1/2-mut: wynik ESMO-MCBS v1.1: 3].

⁴ PARPi są inhibitorami polimerazy ADP-rybozy, należą do nich olaparyb, niraparib, rukaparib, talazoparyb, weliparyb, pamiparyb, niraparib

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów wymagających szybkiej odpowiedzi preferowane jest połączenie dubletu na bazie platyny w skojarzeniu z PLD, gemcytabiną lub paklitakselem w połączeniu z bewacyzumabem [V, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3]. • Bewacyzumab należy kontynuować do czasu progresji choroby (objawowej) lub rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, ponieważ kontynuacja bewacyzumabu po jej wystąpieniu nie została oceniona w przypadku nawrotów [I, A]. • PARPis należy kontynuować do czasu progresji choroby lub rozpoczęcia kolejnej linii leczenia [I, A], ponieważ dotychczas nie wykazano jednoznacznie korzyści z kontynuacji leczenia po jej zakończeniu [III, B]. • Można rozważyć ponowne zastosowanie chemioterapii zawierającej związku platyny po leczeniu schematem innym niż opartym o związku platyny (monoterapia lub leczenie skojarzone), jeśli guz nie uległ progresji podczas wcześniejszej terapii platyną [III, B]. • Pacjenci z nawrotowym EOC, u których chemioterapia oparta o związku platyny nie jest opcją, powinni być określani w zakresie następujących czynników [II-IV, A]: <ul style="list-style-type: none"> ○ udowodniona oporność (progresja podczas platyny); ○ oczekiwana oporność (wczesna progresja objawowa po platynie, mało prawdopodobna odpowiedź na ponowne leczenie platyną); ○ nietolerancja platyny; ○ wybór pacjenta; ○ kwestie związane z jakością życia. • W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do otrzymania platyny, zdecydowanie zaleca się włączenie opieki paliatywnej na wczesnym etapie ścieżki leczenia [I, B]. • U pacjentów z nietolerancją związków platyny, u których nastąpił nawrót choroby >6 miesięcy w porównaniu z wcześniejszą terapią, może być zalecana trabectedyna stosowana w skojarzeniu z PLD [II, C; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 2 dla pacjentów z chorobą wrażliwą na platynę; zatwierdzone przez EMA, nie zatwierdzone przez FDA]. • Bewacyzumab powinien być zalecany w skojarzeniu z paklitakselem, PLD lub topotekaniem podawanym raz w tygodniu u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu i nienarażonych wcześniej na bewacyzumab [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4]. <p>BSC – najlepsze leczenie wspomagające; PLD – pegylowana doxorubicyna liposomalna; AGO – skala niemieckiego towarzystwa ginekologów i położników, ^c – za nieplatynowe rekomendowane monoterapie uznano paklitaksel, PLD, topotekan lub gemcytabinę</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom dowodów naukowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności II. małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (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> <ol style="list-style-type: none"> A. silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja. B. silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany C. niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzeniami niepożądanymi, kosztami), opcjonalnie rekomendowany D. umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym skutkom, generalnie niezalecane E. mocne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym skutkom, nigdy nie zalecane
<p>NCCN 2024</p>	<p>Nawrotowy rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej – platynowrażliwy</p> <p>Zalecane i preferowane schematy postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karboplatyna / gemcytabina ± bewacyzumab, • karboplatyna / pegylowana doksorubicyna liposomalna ± bewacyzumab, • karboplatyna / paklitaksel ± bewacyzumab, • cisplatyna / gemcytabina • terapia celowana (monoterapia) – bewacyzumab. <p>Nawrotowy rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej – oporny na związki platyny</p> <p>Zalecane i preferowane schematy postępowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid (doustnie) / bewacyzumab, • docetaksel, • etopozyd (doustnie), • gemcytabina, • pegylowana doksorubicyna liposomalna ± bewacyzumab, • paklitaksel (co tydzień) ± bewacyzumab, • topotekan ± bewacyzumab, • terapia celowana (monoterapie) bewacyzumab, mirvetuximab soravtansine-gynx.

8. Rzeczywista praktyka leczenia

8.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danym obszarze terapeutycznym, rozumianej jako liczba pacjentów z danym rozpoznaniem zdrowotnym.

Punktem wyjścia była baza SWIAD⁵, w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z klasyfikacją ICD-10 C48, C57.

Zweryfikowano również na podstawie historii leczenia pacjentów jaki był udział pacjentów z rakiem jajowodu lub otrzewnej w populacji świadczeniobiorców pegylowanej doksorubicyny liposomalnej.

8.2. Liczebność populacji

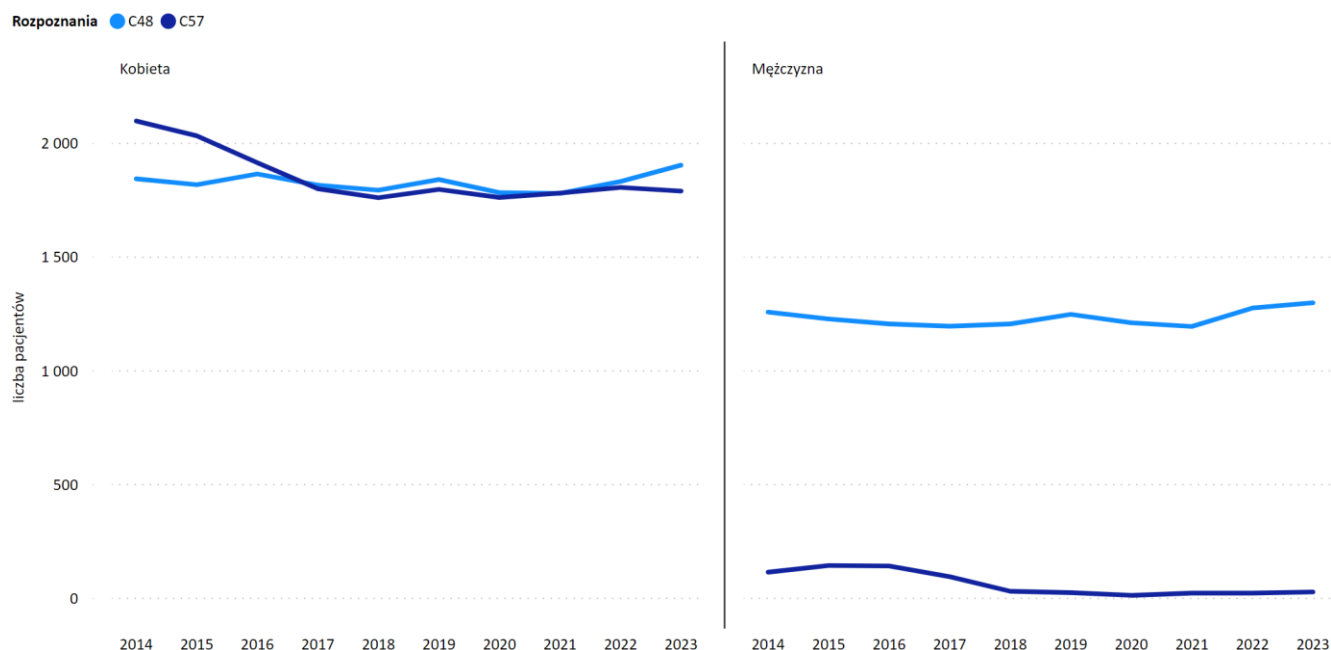
Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a grudniem 2023 r.

⁵ Baza danych prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-swiaad/>

Tabela 3. Liczebność populacji z rozpoznaniem C48+C57, na przestrzeni lat 2014-2023, w podziale na płeć

Rozpoznania	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
C48	3 096	3 040	3 065	3 006	2 994	3 083	2 988	2 969	3 102	3 197	15 849
Kobieta	1 841	1 815	1 862	1 813	1 791	1 838	1 780	1 777	1 829	1 901	9 561
Mężczyzna	1 255	1 225	1 203	1 193	1 203	1 245	1 208	1 192	1 273	1 296	6 288
C57	2 207	2 171	2 051	1 889	1 786	1 816	1 770	1 798	1 823	1 812	13 505
Kobieta	2 095	2 030	1 912	1 797	1 758	1 794	1 759	1 778	1 803	1 787	12 913
Mężczyzna	112	141	139	92	28	22	10	20	20	25	591
Nieokreślona							1				1
Suma	5 257	5 148	5 063	4 840	4 733	4 855	4 713	4 726	4 890	4 965	28 836



Zidentyfikowano łącznie **28 836** pacjentów, u których zrealizowano co najmniej jedno świadczenie w ramach systemu powszechnej opieki zdrowotnej oraz w rozpoznaniu głównym lub współistniejącym sprawozdano rozpoznanie u pacjenta zakodowane jako C48 lub C57.

Analiza dla kodu C48 obejmującego w tym opracowaniu pierwotnego raka otrzewnej obserwowane jest utrzymywanie się rocznej chorobowości na zbliżonym poziomie bez wyraźnie zaznaczonego trendu wzrostowego lub malejącego. Liczba sprawozdawanych pacjentów w 2014 roku wyniosła 3 096, obserwowano stopniowe zmniejszanie się tej liczby do 2021 roku (2 969 przypadków), a w kolejnych latach minimalny wzrost do 3 197 w 2023 roku. Zaobserwowano również, że udział płci wykazywał stały stosunek w przybliżeniu 2 do 1 dla proporcji kobiety do mężczyzn.

Kod C57 obejmujący w tym opracowaniu raka jajowodu, ale również innych przydatków kobiecych narządów płciowych charakteryzuje nieznaczny trend spadkowy. Chorobowość zmniejszyła się z poziomu 2 207 pacjentów notowanych w 2014 roku do 1 812 w roku ubiegłym. Udział pacjentów sprawozdawanych jako mężczyzna największy był w 2016 roku, prawdopodobnie był to efekt większej ilości błędów sprawozdawczych, wykazany również przy innych analizach AOTMiT.

Tabela 4. Charakterystyka populacji z rozpoznaniem C48+C57, na przestrzeni lat 2014-2023, w podziale na płeć

rok Rozpoznanie	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023		Suma	
	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD	wiek	SD
C48	52,68	20,81	52,85	21,60	54,18	21,04	54,09	21,20	55,96	20,43	56,35	20,23	58,40	19,98	57,61	20,64	58,49	19,83	59,05	19,30	56,28	20,56
Kobieta	54,58	19,99	53,39	21,33	56,46	19,64	56,22	20,08	55,48	21,32	57,61	19,76	60,13	18,55	60,39	19,19	59,98	19,48	60,20	18,96	57,83	19,91
Mężczyzna	50,10	21,61	52,09	21,94	51,15	22,42	51,23	22,30	56,74	18,89	54,66	20,71	56,08	21,53	53,20	22,03	56,05	20,15	57,07	19,72	54,00	21,28
C57	63,65	13,67	63,72	12,54	64,04	13,00	63,75	13,12	64,29	13,05	65,65	12,01	67,27	12,41	67,04	11,56	67,49	12,12	67,46	13,23	65,80	12,73
Kobieta	63,90	13,52	63,88	12,32	64,04	12,93	63,69	13,11	64,28	13,05	65,65	12,01	67,27	12,42	67,04	11,55	67,49	12,12	67,46	13,22	65,84	12,68
Mężczyzna	55,04	15,95	57,23	18,64	63,90	16,33	69,07	12,68	68,28	11,26	68,64	10,90	67,00	8,11	70,35	16,15	64,12	15,89	64,57	16,81	60,75	16,99
Nieokreślona												58,00	0,00								58,00	0,00
Suma	55,24	19,93	55,39	20,38	56,42	19,94	56,26	20,09	57,86	19,32	58,65	18,96	60,59	18,80	60,13	19,10	60,85	18,56	61,31	18,26	58,63	19,37

W zakresie charakterystyki wiekowej pacjentów starsi pacjenci są rozpoznawani w kodach C57, w zestawieniu z pacjentami rozpoznawanymi w kodach C48. Analizując trend średniego wieku pacjentów wykazano dla obu populacji stopniowe starzenie się, czyli chorobowość związaną z coraz starszymi pacjentami.

Tabela 5. Liczebność populacji, w której wykorzystano pegylovaną doksorubicynę liposomalną, na przestrzeni lat 2014-2023, w podziale na płeć

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
<input type="checkbox"/> INNE	2	2	4		1	3	3	3	4	11	33
Kobieta	2	2	3		1	3	2	3	4	10	30
Mężczyzna			1				1			1	3
<input type="checkbox"/> JAJNIK	1 295	1 193	1 201	1 211	1 216	1 188	1 181	1 211	1 172	1 201	9 423
Kobieta	1 295	1 193	1 201	1 211	1 216	1 188	1 181	1 211	1 172	1 201	9 423
<input type="checkbox"/> JAJOWÓD	2	1			1		1	1	2		7
Kobieta	2	1			1		1	1	2		7
<input type="checkbox"/> KAPOSI	5	3	6	10	9	9	6	3	11	17	53
Kobieta	1	1	1			2				1	5
Mężczyzna	4	2	5	10	9	7	6	3	11	16	48
<input type="checkbox"/> OTRZEWNA	6	12	11	5	9	17	11	9	17	21	95
Kobieta	6	12	11	5	9	17	11	9	17	21	95
<input type="checkbox"/> PIERŚ	101	87	108	157	154	154	129	139	145	143	1 092
Kobieta	101	87	106	156	154	153	128	139	144	143	1 086
Mężczyzna			2	1		1	1		1		6
<input type="checkbox"/> SZPICZAK	35	55	41	35	14	5	3	2	6	8	175
Kobieta	20	26	16	18	7	1	3	1	1	2	82
Mężczyzna	15	29	25	17	7	4		1	5	6	93
Suma	1 425	1 333	1 355	1 399	1 388	1 363	1 319	1 360	1 349	1 386	10 720

W zakresie wykorzystania pegylowanej doksorubicyny liposomalnej populacje zostały skategoryzowane zgodnie z załącznikiem C.22 oraz planowanymi zmianami. Rozpoznanie grupowane jako JAJNIK zostały określone jako C56, klasyfikacja nie przewidywała kodów precyzujących. Jako JAJOWÓD przyjęto wszystkie kody C57 z możliwymi podkodami, mięsak KAPOSI'ego został określony jako C46 wraz z podkodami. Nowotwory pierwotne określone jako OTRZEWNA zostały zgrupowane w rozpoznaniu C48 wraz z podkodami, rak PIERSI przyjęto jako C50 z podkodami, a SZPICZAK obejmuje pełen kod C90.

Ogółem w latach 2014-2023 z PLD skorzystało **10 720 pacjentów**. Największą subpopulację stanowiły pacjentki z rakiem jajnika oraz rakiem piersi. W przypadku tych grup rozpoznaj nie notuje się trendu zmian, liczba świadczeniobiorców pozostaje na zbliżonym poziomie. Znaczący spadek odnotowano w zakresie szpiczaka, gdzie populacja spadła z poziomu 55 pacjentów w 2015 roku do 2 leczonych w roku 2021. W ostatnim w pełni sprawozdanym z refundacji PLD skorzystało 8 pacjentów ze szpiczakiem.

Pomimo faktu, że w załączniku C.22 do katalogu chemioterapii nie przewidywano leczenia raka otrzewnej lub raka jajowodu, w latach 2014-2023 odnotowano 102 pacjentów z takimi rozpoznaniem sprawozdanymi przy udzielaniu świadczenia jakim jest PLD. Zważając na historię leczenia pacjentów z rozpoznaniem C48 i C57, czyli biorąc pod

uwagę pełen zakres udzielonych świadczeń odnotowano znacznie wyższy udział pacjentów z takimi rozpoznaniem sprawozdanymi ogółem u pacjentów korzystających z PLD. Wśród 10 720 pacjentów kiedykolwiek korzystających z PLD odnotowano, że 1 540 pacjentów sprawozdano kiedykolwiek z rozpoznaniem C48 lub C57.

Tabela 6. Liczebność populacji z rozpoznaniem C48+C57, w której wykorzystano pegylovaną doksorubicynę liposomalną, na przestrzeni lat 2014-2023

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
	142	190	214	224	222	204	194	193	204	227	1 540

Ze względu na sprawy powiązane związane z finansowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z PLD oraz równoległe prowadzoną ocenę poszerzenia wskazań dla trabektedyny o leczenie raka jajnika, jajowodu i otrzewnej zweryfikowano bazę NFZ pod tym kątem. Wykazano, że w latach 2014-2023 z refundacji leczenia skojarzonego z bewacyzumabem skorzystało 141 pacjentów. Potwierdzono, że żaden pacjent nie miał dotychczas rozliczonej trabektedyny w leczeniu skojarzonym z PLD.

Tabela 7. Liczebność populacji z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, w której w jednym roku sprawozdano refundację bewacyzumabu oraz pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, na przestrzeni lat 2014-2023

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
	1	17	9	17	24	6	16	11	19	21	141

8.3. Wykorzystanie opcji terapeutycznych w leczeniu raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Wzięto pod uwagę wykorzystanie opcji terapeutycznych z zakresu chemioterapii celem identyfikacji typowego postępowania w analizowanej grupie pacjentów. Analizę ograniczono do sprawozdawanych w największej grupie pacjentów technologii. Zestawienie przeprowadzono w podgrupach.

Tabela 8. Opcje terapeutyczne stosowane przez pacjentów z rakiem jajowodu (C57), na przestrzeni lat 2014-2023

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
JAJOWÓD	166	199	194	187	188	215	189	215	245	260	1 443
PACLITAXELUM	123	151	136	127	139	149	139	161	175	192	1 114
CARBOPLATINUM	122	160	144	127	135	159	138	152	180	199	1 092
DEXAMETHASONI PHOSPHAS				5	33	46	60	70	94	103	334
PEGFILGRASTIMUM	6	6	11	29	35	25	40	64	58	54	269
GEMCITABINUM	20	20	24	25	22	31	22	27	36	29	234
CISPLATINUM	26	22	30	26	22	25	27	28	23	24	211
DARBEPOETINUM ALFA	14	11	15	10	10	19	16	9	16	19	124
FILGRASTIMUM	5	9	14	11	3	14	11	17	18	20	108
DOXORUBICINUM	8	8	10	10	8	12	10	13	14	5	81
CYCLOPHOSPHAMIDUM	7	9	11	10	11	10	8	4	6	7	61
NETUPITANTUM, PALONOSETRONUM				3	6	5	10	16	11	11	54
Suma	166	199	194	187	188	215	189	215	245	260	1 443

Znaczna część pacjentów stosowała chemioterapię złożoną z taksanu – paklitaksel ze związkami platyny – karboplatyna lub cisplatyna. stosowano również chemioterapię opartą o gemcytabinę. pozostałe opcje to deksametazon, filgastym i pegfilgastym, darbepoetyna, doxorubicyna nie pegylowana i nie liposomalna oraz cyklofosfamid i netupitant z palonosetronem. Taka struktura wykorzystanych technologii medycznych sugeruje występowanie chorób towarzyszących u pacjentów oraz leczenie lub profilaktyka skutków ubocznych, nie wszystkie mają zastosowanie bezpośrednio w leczeniu związanym z rakiem jajowodu lub przydatków kobiecych narządów płciowych (C57).

Tabela 9. Opcje terapeutyczne stosowane przez pacjentów z rakiem otrzewnej (C48), na przestrzeni lat 2014-2023

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
OTRZEWNA	360	336	371	394	419	407	431	426	445	456	2 582
DOXORUBICINUM	129	109	105	106	122	110	116	100	107	114	889
PACLITAXELUM	73	86	84	101	112	117	127	128	153	125	791
CARBOPLATINUM	78	84	88	97	112	122	127	134	160	143	780
GEMCITABINUM	89	87	79	84	93	92	95	92	93	97	700
PEGFILGRASTIMUM	9	5	17	47	73	77	105	123	160	155	580
DACARBAZINUM	92	82	77	74	83	64	72	69	68	64	564
CISPLATINUM	63	60	70	62	66	50	59	60	63	56	499
DOCETAXELUM	52	50	51	55	63	63	68	57	59	68	469
MESNUM	45	48	49	57	50	59	65	49	47	61	436
CYCLOPHOSPHAMIDUM	93	85	69	55	65	37	28	26	18	30	399
IFOSFAMIDUM	36	33	43	58	47	53	61	47	42	55	386
ETOPOSIDUM	43	47	58	56	49	38	43	37	47	49	368
FILGRASTIMUM	37	48	46	53	35	45	37	34	43	44	364
APREPITANTUM	14	17	30	32	21	25	31	38	44	48	253
DARBEPOETINUM ALFA	16	14	16	25	24	39	27	32	42	49	239
DEXAMETHASONI PHOSPHAS				5	25	59	63	63	65	50	234
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM	29	19	30	33	22	22	30	24	21	18	201
FLUOROURACILUM	25	19	26	25	18	24	25	28	22	21	175
VINCRISTINI SULFAS	33	25	18	27	22	18	15	13	17	21	173
NETUPITANTUM, PALONOSETRONUM				7	11	11	30	34	52	52	164
BLEOMYCINI SULFAS	14	9	18	14	16	11	10	15	22	21	127
TOPOTECANUM	15	12	10	20	15	20	14	12	14	16	125
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM	6	12	11	5	9	17	11	9	17	21	95
Suma	360	336	371	394	419	407	431	426	445	456	2 582

Pacjenci sprawozdawani z rakiem otrzewnej korzystają z wielu opcji terapeutycznych, najczęściej była to doxorubicyna, która w ostatnich latach ustąpiła miejsca taksanom (paklitaksel, docetaksel) i związkom platyny (karboplatyna, cisplatyna). Pegfilgastrym i filgastrym są technologiami stosowanymi w łagodzeniu objawów chemioterapii, podobnie jak aprepitant i stanowiły istotną pozycję terapeutyczną. Pacjentów poddawano również leczeniu gemcytabiną i dakarbazyną. Podobnie jak w przypadku raka jajowodu grupa pacjentów charakteryzuje się wielochorobowością.

9. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

Zlecenie dotyczy oceny zmian na zasadzie poszerzenia zakresu wskazań dla pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, wynikających z tego zmian w wielkości populacji oraz wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ). Ocena merytoryczna proponowanych zmian wykazała, że:

- proponowane brzmienie ograniczone wyłącznie do wskazania kodów ICD-10 C48 oraz C57 nie określa jednoznacznie stanu klinicznego w jakim substancja ma uzasadnione klinicznie zastosowanie,
- weryfikacja rzeczywistej praktyki wykazała, że w przypadku pacjentów z rzadkimi nowotworami jakimi są pierwotny rak otrzewnej oraz rak jajowodu, określanych zbiorczo jako rak jajnika proponowana zmiana ma charakter wyłącznie administracyjny i nie powinna mieć wpływu na liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Mając na względzie wnioski z oceny merytorycznej proponowanej treści wskazania, biorąc pod uwagę opis problemu zdrowotnego wraz ze szczególnym uwzględnieniem obrazu klinicznego, prezentowanych objawów, zmienności stanu pacjentów oraz specyfiki obszaru terapeutycznego jakim jest psychiatria uznano, że wynik procedowanej zmiany nie przełoży się realnie na zmianę definicji populacji docelowej – **neutralny charakter finansowy i populacyjny** – odstąpiono od modelowania efektów inkrementalnych wpływu na budżet płatnika.

Mając na uwadze powyższe, w niniejszym rozdziale **scenariusz istniejący i nowy są tożsame**, populacja i koszty inkrementalne wynoszą 0. Poniżej przedstawiono prognozy dla liczebności populacji oraz wydatków.

9.1. Założenia

9.1.1. Populacja

W kolumnach oznaczonych dopiskiem ETS przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGLINX.ETS, gdzie przyszłą wartość oblicza się na podstawie istniejących (historycznych) wartości przy użyciu wersji AAA algorytmu wygładzania wykładniczego (ETS). Przewidywana wartość jest kontynuacją wartości historycznych w określonej dacie docelowej, która powinna być kontynuacją osi czasu. W kolumnach oznaczonych dopiskiem XPW przedstawiono wyniki kalkulacji z wykorzystaniem funkcji REGEXPW, gdzie prognoza oparta jest o przewidywany wzrost wykładniczy, używając istniejących danych.

Tabela 10. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet

POPULACJA	2023	2024 XPW	2025 XPW	2026 XPW	2024 ETS	2025 ETS	2026 ETS
C48+C57	4 965	4 711	4 675	4 639	4 912	4 874	4 835
pegylowana doksorubicyna liposomalna C48+C56+C57	1 214	1 188	1 183	1 178	1 202	1 196	1 191

9.1.2. Koszty

Celem analizy punktu odniesienia właściwego dla oceny realnego budżetu na refundację pegylowanej doksorubicyny liposomalnej w populacji pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej przeprowadzono analizę całkowitej kwoty refundacji. Wizualizacja obejmuje refundację PLD we wszystkich grupach rozpoznań klinicznych wyróżnionych uprzednio.

Tabela 11. Wydatki na pegylowaną doxorubicynę liposomalną w podziale na kategorie rozpoznań, na przestrzeni lat 2014-2023

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
INNE	19 497,77	11 977,47	26 208,65		7 591,08	16 517,36	14 391,50	5 105,02	25 966,00	45 085,47	172 340,33
JAJNIK	28 080 252,42	22 648 313,39	22 866 729,15	19 267 358,45	9 913 771,44	8 254 267,33	7 113 401,25	7 575 724,70	8 531 909,85	9 443 762,74	143 695 490,72
JAJOWÓD	10 152,54	6 026,40			4 250,26		7 092,18	5 373,37	4 514,93		37 409,67
KAPOSI	95 845,53	50 169,78	108 187,40	196 200,93	92 013,12	74 622,74	38 740,11	32 802,86	88 220,43	122 362,70	899 165,60
OTRZEWNIA	54 028,19	197 438,42	151 730,44	69 581,79	60 660,45	104 397,26	37 752,90	44 504,98	94 430,82	112 429,71	926 954,95
PIERŚ	1 790 384,76	1 201 028,36	1 473 923,60	2 285 362,03	1 074 685,38	1 182 779,28	671 834,15	725 127,57	1 030 200,68	1 054 798,13	12 490 123,93
SZPICZAK	409 577,26	884 659,37	587 931,71	333 887,84	75 005,26	14 369,60	8 769,86	2 690,36	26 635,80	31 110,29	2 374 637,34
Suma	30 459 738,47	24 999 613,19	25 214 710,95	22 152 391,03	11 227 976,99	9 646 953,56	7 891 981,95	8 391 328,86	9 801 878,50	10 809 549,04	160 596 122,54

Tabela 12. Uśrednione roczne wydatki pacjenta z tytułu pegylowanej doxorubicyny liposomalnej w podziale na kategorie rozpoznań, na przestrzeni lat 2014-2023

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Suma
INNE	9 748,88	5 988,74	6 552,16		7 591,08	5 505,79	4 797,17	1 701,67	6 491,50	4 098,68	5 222,43
JAJNIK	21 683,59	18 984,34	19 039,74	15 910,29	8 152,77	6 948,04	6 023,20	6 255,76	7 279,79	7 863,25	15 249,44
JAJOWÓD	5 076,27	6 026,40			4 250,26		7 092,18	5 373,37	2 257,46		5 344,24
KAPOSI	19 169,11	16 723,26	18 031,23	19 620,09	10 223,68	8 291,42	6 456,69	10 934,29	8 020,04	7 197,81	16 965,39
OTRZEWNIA	9 004,70	16 453,20	13 793,68	13 916,36	6 740,05	6 141,02	3 432,08	4 945,00	5 554,75	5 353,80	9 757,42
PIERŚ	17 726,58	13 804,92	13 647,44	14 556,45	6 978,48	7 680,38	5 208,02	5 216,75	7 104,83	7 376,21	11 437,84
SZPICZAK	11 702,21	16 084,72	14 339,80	9 539,65	5 357,52	2 873,92	2 923,29	1 345,18	4 439,30	3 888,79	13 569,36
Suma	21 375,26	18 754,40	18 608,64	15 834,45	8 089,32	7 077,74	5 983,31	6 170,09	7 266,03	7 799,10	14 980,98

Koszty przyjęto zgodnie z wynikami rzeczywistej wielkości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wynikami przedstawionymi jako aktualny status finansowania. Pod uwagę brano wyłącznie dane za rok 2023 ze względu na fakt dynamicznie zmieniających się cen.

Tabela 13. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty

technologia	uśredniony koszt roczny na pacjenta
pegylowana doxorubicyna liposomalna	7 871,66 zł

9.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 14. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

scenariusz	populacja	I rok AWB		II rok AWB	
		min	max	min	max
istniejący/nowy	pegylowana doxorubicyna liposomalna	1 183	1 196	1 178	1 191

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet [zł]

wariant	scenariusz istniejący/nowy	
	I rok	II rok
minimalny		
pegylowana doxorubicyna liposomalna	9 312 171	9 272 813
maksymalny		
pegylowana doxorubicyna liposomalna	9 414 503	9 375 144

W zakresie obciążenia budżetu przez pegylowaną doxorubicynę liposomalną zgodnie z zaobserwowanym trendem może dojść do utrzymania podobnego poziomu obciążenia – analiza cen wskazuje na wzrost w ostatnich dwóch latach. Oszacowano, że w latach 2025-2026 finansowanie PLD wyniesie **9,31-9,41 mln zł w I roku analizy** oraz **9,27-9,38 mln zł w roku kolejnym**. W 2023 roku wydatki na PLD w populacji raka jajnika, jajowodu i otrzewnej wyniosły 9,56 mln zł.

10. Źródła

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

ESMO 2023 González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, Ray-Coquard I, Tan DSP, Bellet E, Oaknin A, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):833-848. doi: 10.1016/j.annonc.2023.07.011. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37597580.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534\(23\)00797-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923-7534(23)00797-4)

NCCN 2024 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer; Version 3.2024 — July 15, 2024

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

Badania pierwotne i wtórne

Newhouse 2023 Newhouse R, Nelissen E, El-Shakankery KH, Rogozińska E, Bain E, Veiga S, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 5;7(7):CD006910. doi: 10.1002/14651858.CD006910.pub3. PMID: 37407274; PMCID: PMC10321312.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006910.pub3>

11. Załączniki

11.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"fallopian tubes"[MeSH Terms] OR ("fallopian"[All Fields] AND "tubes"[All Fields]) OR "fallopian tubes"[All Fields] OR ("fallopian"[All Fields] AND "tube"[All Fields]) OR "fallopian tube"[All Fields]	23 348
2	("primaries"[All Fields] OR "primary"[All Fields]) AND ("peritoneally"[All Fields] OR "peritoneum"[MeSH Terms] OR "peritoneum"[All Fields] OR "peritoneal"[All Fields] OR "peritonism"[All Fields] OR "peritonitis"[MeSH Terms] OR "peritonitis"[All Fields]) AND ("cancers"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])	10 897
3	"fallopian tubes"[MeSH Terms] OR ("fallopian"[All Fields] AND "tubes"[All Fields]) OR "fallopian tubes"[All Fields] OR ("fallopian"[All Fields] AND "tube"[All Fields]) OR "fallopian tube"[All Fields] OR (("primaries"[All Fields] OR "primary"[All Fields]) AND ("peritoneally"[All Fields] OR "peritoneum"[MeSH Terms] OR "peritoneum"[All Fields] OR "peritoneal"[All Fields] OR "peritonism"[All Fields] OR "peritonitis"[MeSH Terms] OR "peritonitis"[All Fields]) AND ("cancers"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]))	33 098
4	"liposomal doxorubicin"[Supplementary Concept] OR "liposomal doxorubicin"[All Fields] OR "pegylated liposomal doxorubicin"[All Fields]	2 880
5	("fallopian tubes"[MeSH Terms] OR ("fallopian"[All Fields] AND "tubes"[All Fields]) OR "fallopian tubes"[All Fields] OR ("fallopian"[All Fields] AND "tube"[All Fields]) OR "fallopian tube"[All Fields] OR (("primaries"[All Fields] OR "primary"[All Fields]) AND ("peritoneally"[All Fields] OR "peritoneum"[MeSH Terms] OR "peritoneum"[All Fields] OR "peritoneal"[All Fields] OR "peritonism"[All Fields] OR "peritonitis"[MeSH Terms] OR "peritonitis"[All Fields]) AND ("cancers"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]))) AND ("liposomal doxorubicin"[Supplementary Concept] OR "liposomal doxorubicin"[All Fields] OR "pegylated liposomal doxorubicin"[All Fields])	74

11.2. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 19.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(fallopian tubes):ti,ab,kw	2 027
2	(primary peritoneal cancer):ti,ab,kw	2 045
3	#1 or #2	3 144
4	"pegylated-liposomal doxorubicin"):ti,ab,kw	582
5	#3 and #4	109